




| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 1 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

| | | |
|--------------------------------|---|--------------|
| Geltungsbereich | Inspektorat | |
| Schlüsselwörter | Akzeptanzkriterien, Änderungskriterien, fortlaufendes Monitoring, Probenahmeverfahren, Reinigungsvalidierung, Reinigungsverifizierung, Revalidierung, Risikobeurteilung, Rückstandsbestimmung, visuelle Inspektion, Wissensmanagement | |
| Querverweise | AiM 071209, AiM 071211, AiM 071218, Formular 071211_F01 | |
| erstellt | EFG 10 | |
| fachlich geprüft | Dr. Jörg Petersohn (EFG 10) | 12.01.2023 |
| formell geprüft | Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG) | 14.06.2023 |
| Beschlussfassung durch: | <input type="checkbox"/> erstellende EFG <input checked="" type="checkbox"/> Länderreferentengremien | |
| beschlossen | EFG 10 | - entfällt - |
| | Humanarzneimittelbereich Carolyn Hoops, Vorsitzende AG AATB | 30.06.2023 |
| | Tierarzneimittelbereich Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM | 30.06.2023 |
| | Tierimpfstoffbereich Dr. Ulrich Wehr, Vorsitzender AG TT | 06.07.2023 |
| in Kraft gesetzt | | |
| | gültig ab | |


| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 2 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Inhalt

| | | |
|---|--|----|
| 1 | Zweck..... | 4 |
| 2 | Regulatorische Rahmenbedingungen und ergänzende Referenzen | 5 |
| 3 | Gegenstand und Geltungsbereich des Dokumentes..... | 6 |
| 4 | Ziele der Inspektion | 7 |
| 5 | Allgemeine Aspekte der Reinigungsvalidierung und -verifizierung..... | 8 |
| | 5.1 Grundsätzliche Herangehensweise | 8 |
| | 5.2 Verantwortliches Personal | 9 |
| | 5.3 Qualitätsmanagementsystem/Qualitätspolitik..... | 10 |
| | 5.3.1 Verfahrensanweisungen | 10 |
| | 5.3.2 Reinigungsvalidierungsmasterplan..... | 11 |
| | 5.4 Wissensmanagement | 12 |
| | 5.5 Einsatz produktbezogener Ausrüstung, Gruppenbildung, ‚bracketing‘ und ‚worst case‘-Ansätze | 14 |
| | 5.6 Risikobeurteilungen | 15 |
| | 5.7 Voraussetzungen für die praktische Durchführung von Validierungen/ Verifizierungen..... | 17 |
| | 5.7.1 Personal | 17 |
| | 5.7.2 Reinigungsverfahren..... | 18 |
| | 5.7.3 Ausrüstung..... | 19 |
| | 5.7.4 Bewertung potenzieller Rückstände..... | 20 |
| | 5.7.4.1 Gesundheitsschädliches Potenzial..... | 20 |
| | 5.7.4.2 Reinigbarkeit der Rückstände..... | 22 |
| | 5.7.5 Analytische Methoden zur Rückstandsbestimmung | 23 |
| | 5.8 Freigabe von Reinigungsverfahren, Geräten, Produkten | 24 |
| 6 | Durchführung der Reinigungsvalidierung..... | 25 |
| | 6.1 Visuelle Inspektion..... | 25 |
| | 6.2 Auswahl der zu reinigenden Geräte und Reinigungsverfahren..... | 27 |
| | 6.3 Ermittlung der kritischen Stellen im Gerät | 28 |
| | 6.4 Auswahl der betrachteten Vorprodukte/Rückstände | 28 |
| | 6.5 Auswahl der Folgeprodukte | 29 |
| | 6.6 Auswahl des Probenahmeverfahrens | 30 |
| | 6.6.1 Allgemeines | 30 |
| | 6.6.2 ‚Swabbing‘ (Wischtest)..... | 30 |
| | 6.6.3 ‚Rinsing‘ (Spültest)..... | 32 |
| | 6.6.4 Alternative Verfahren | 33 |
| | 6.6.5 Probenahmeverfahren für mikrobielle Rückstände..... | 34 |
| | 6.6.6 Prüfung der Wiederfindung | 34 |
| | 6.7 Festlegung der Akzeptanzkriterien für maximal zulässige Rückstandsmengen..... | 35 |
| | 6.7.1 Akzeptanzlimits für chemische Rückstände von Wirkstoffen, deren Abbauprodukten und Reinigungsmitteln..... | 35 |

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 3 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

| | | |
|-------|---|----|
| 6.7.2 | Akzeptanzlimits für mikrobielle Rückstände | 37 |
| 6.7.3 | Akzeptanzlimits für bakterielle Endotoxin-Rückstände | 38 |
| 6.8 | Lagerdauer der gereinigten Ausrüstung (clean hold time) | 38 |
| 6.9 | Anzahl der Validierungsläufe | 39 |
| 6.10 | Validierungsplan | 39 |
| 6.11 | Durchführung der Validierung | 40 |
| 6.12 | Validierungsbericht | 41 |
| 7 | Reinigungsverifizierung | 41 |
| 8 | Fortlaufendes Monitoring der Wirksamkeit von Reinigungsverfahren..... | 43 |
| 9 | Änderungskontrolle..... | 43 |
| 10 | Revalidierung | 44 |
| 11 | Spezielle Aspekte von Reinigungsvalidierung und -verifizierung..... | 45 |
| 11.1 | Indirekt produktberührende Oberflächen | 45 |
| 11.2 | Kontinuierliche Herstellung und Kampagnen-Fertigung..... | 46 |
| 11.3 | Reinigungsvalidierung in der Wirkstoffherstellung | 46 |
| 11.4 | Reinigungsvalidierung für topische Produkte | 47 |
| 11.5 | Reinigungsvalidierung bei dedizierter Ausrüstung..... | 48 |
| 11.6 | Reinigungsvalidierung in der Verpackung | 48 |
| 12 | Begriffsdefinitionen und Abkürzungen | 48 |
| 13 | Änderungsgrund..... | 50 |

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 4 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

1 Zweck

Das vorliegende AiM beschreibt die mit Inkrafttreten der Revision 2015 des Anhang 15 zum EU-GMP-Leitfaden teilweise veränderten Erwartungen, die seitens der GMP-Inspektorinnen und GMP-Inspektoren an die Validierung und Verifizierung von Reinigungsverfahren in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellung gestellt werden sollten.

Im Hinblick auf die Reinigungsvalidierung wurden u. a. folgende Änderungen vorgenommen:

- die Einführung des Lebenszyklusmodells
- die Einführung der ‚Reinigungsverifizierung‘
- die Forderung zur Festlegung von Akzeptanzlimits für Rückstände auf der Ausrüstung auf wissenschaftlicher (toxikologischer) Basis
- die Forderung zur risikobasierten Festlegung der Anzahl der Validierungsläufe (die Zahl n=3 wird nicht mehr genannt)
- die Möglichkeit der Überbrückung durch Reinigungsverifizierungen bis zur vollständigen Implementierung eines Reinigungsvalidierungsprogramms
- eine Reihe von Präzisierungen, wie z. B. zum Umgang mit automatischen und manuellen Reinigungen, zur Verwendung der visuellen Inspektion, zur Berücksichtigung von Gerätelagerzeiten vor und nach der Reinigung, zur Bewertung von biotechnologischen Rückständen, zur Verwendung von dedizierter Ausrüstung, zur Kampagnenfertigung oder zur Probenahme von Rückständen

Die allgemeinen Prinzipien der Validierung und des Qualitätsrisikomanagements sind in übergeordneten AiMs beschrieben:

- AiM 071211 „Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen“
- AiM 071218 „Inspektion von Qualitätsrisikomanagementsystemen“


Sie sollten auch bei der Reinigungsvalidierung und -verifizierung beachtet werden.

Mit dem vorliegenden AiM soll die Bedeutung valider Reinigungsverfahren für die Arzneimittelqualität und -sicherheit unterstrichen werden. Die Validierung und Verifizierung von Reinigungsverfahren stellt ein Kernelement der Kontaminationskontrollstrategie jedes pharmazeutischen Herstellbetriebes dar. Die Reinigungsvalidierung ist aufgrund der diversen Einflussfaktoren für die Betriebe eine besondere Herausforderung, z. B. Produktportfolio, Verwendung der Produktionsausrüstung, Reinigungsverfahren, Automatisierungsgrad, Gerätedesigns/mögliche Probenahmeverfahren für Rückstände, Verfügbarkeit ausreichend empfindlicher Rückstandsanalytik.

Unzureichende Reinigungsverfahren der Herstellungsausrüstung können dazu führen, dass Arzneimittel und pharmazeutische Wirkstoffe i. S. d. § 4 Abs. 19 AMG (im Folgenden: Wirkstoffe) durch Vorprodukte, Mikroorganismen, Reinigungsmittel und andere Materialien verunreinigt werden.

Das Dokument

- richtet sich an die Mitarbeitenden der zuständigen Behörden, welche die ordnungsgemäße Umsetzung von Reinigungsvalidierung und -verifizierung beim pharmazeutischen Hersteller zu überwachen haben.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 5 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- soll einer harmonisierten Überwachung durch die Inspektorinnen und Inspektoren bzgl. der hier behandelten Themen dienen.
- hat keine rechtliche Bindungswirkung, sondern stellt die aus der Sicht der EFG 10 akzeptablen Prinzipien und Vorgehensweisen in Bezug auf die behandelten Themen dar.

Soweit nicht im Glossar auf der ZLG-Seite oder im Formular 071211_F01 aufgeführt, wird für Definitionen und Abkürzungen auf → Kap. 12 des vorliegenden AiMs verwiesen.


Anmerkungen zu den Inhalten des AiMs sind jederzeit erwünscht und sollten an folgende Adresse übersandt werden: zlg@zlg.nrw.de

Ohne Genehmigung der ZLG dürfen keine Inhalte der Website in veränderter Form weitergegeben werden.

Bei Vervielfältigungen ist die Quelle anzugeben. In diesem Fall wird die Übersendung eines Belegexemplars erbeten.

2 Regulatorische Rahmenbedingungen und ergänzende Referenzen

- Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (AMWHV), hier § 6 Abs. 1
- EU-GMP-Leitfaden:
 - Teil I (Arzneimittel): Ziffern 3.39, 5.19 und 5.20
 - EU-GMP-Leitfaden Teil II (Wirkstoffe): Ziffern 5.21-5.25, 12.10, 12.70-12.76 und 18.38
 - Anhang 15 des EU-GMP-Leitfadens, Ziffer 10
- Für klinische Prüfpräparate: Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63 (1) of Regulation (EU) No 536/2014 (C(2017) 8179 final), Ziffer 4 (Premises and Equipment)
- EMA-Dokumente zur Festlegung von Akzeptanzlimits für Rückstände nach der Reinigung (HBELs = health-based exposure limits):
 - Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012)
 - Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and ‚Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities‘ (EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/2018)
- PIC/S-Empfehlung PI 006-3 ‚Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation‘ (2007)
 - enthält einen veralteten Abschnitt 7 zur Reinigungsvalidierung. (Das Dokument befindet sich zur Zeit der Erstellung dieses AiMs in Überarbeitung.)

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 6 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- WHO Technical Report Series 1019 (2019), Annex 3, Appendix 3 ‚Cleaning validation‘ (p. 137-147)
- ICH Q2 (R1) ‚Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology‘
- PDA Technical Report No. 29 (revised 2012) ‚Points to consider for cleaning validation‘
- ASTM E3106-18 ‚Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation‘
- PIC/S AiM PI 043-1 ‚Cross Contamination in Shared Facilities‘
- PIC/S AiM PI-052-1 ‚Inspection of Health Based Exposure Limits (HBEL) assessments and use in quality risk management‘

3 Gegenstand und Geltungsbereich des Dokumentes


Dieses AiM behandelt die Validierung und Verifizierung von **Reinigungsverfahren für produktberührende Oberflächen** von Ausrüstungen, die zur Herstellung resp. Verpackung von Arzneimitteln und Wirkstoffen verwendet werden.

Dabei bezieht sich

- ‚**Reinigungsvalidierung**‘ auf ein bestimmtes (in einer Reinigungsvorschrift gefasstes) Reinigungsverfahren.
- ‚**Reinigungsverifizierung**‘ auf ein einzelnes Reinigungsereignis. Reinigungsverifizierungen können unabhängig von einer Reinigungsvalidierung erfolgen.
- ‚**Reinigungsverfahren**‘ auf die eigentlichen Reinigungsphasen inkl. aller Aspekte, die den Reinigungszustand der Ausrüstung bis zum nächsten Gebrauch beeinflussen, also z. B. auch
 - die Lagerzeit des verschmutzten Gerätes bis zur Reinigung (‚dirty hold time‘),
 - die Trocknung des Gerätes nach der Reinigung und
 - die Lagerzeit des gereinigten und getrockneten Gerätes bis zur nächsten Verwendung (‚clean hold time‘).
- ‚**produktberührende Oberfläche**‘ auf die Geräteoberfläche, mit der das Produkt unmittelbar in Kontakt kommt.

In diesem AiM wird die Reinigung im Rahmen der **Herstellung von Arzneimitteln** betrachtet und Referenzen dazu angegeben. Die hier skizzierten Ausführungen sind jedoch auch auf die Reinigung im Rahmen der **Wirkstoffherstellung** anwendbar, soweit sie nicht über die Regelungen des Teil II des EU-GMP-Leitfadens hinausgehen. Spezielle Aspekte der Reinigungsvalidierung bei Wirkstoffen sind in → Kap. 11.3 angesprochen.

Auf **klinische Prüfpräparate** sind die Inhalte dieses AiMs anzuwenden, soweit sie nicht über die besonderen GMP-Regeln für diese Gruppe (→ Kap. 2) hinausreichen. Sofern klinische Prüfpräparate in Produktionsanlagen hergestellt werden, die auch für die kommerzielle Herstellung genutzt werden, ist der Schutz der zugelassenen Fertigarzneimittel in vollem Umfang zu gewährleisten. Auf das AiM 071209 (Überwachung von Herstellern und Importeuren von klinischen Prüfpräparaten) wird verwiesen.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 7 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Sofern in einem Produktionsbetrieb **technische Versuche**, **„scale-up“-Versuche** oder **Technologietransfers** durchgeführt werden, sind für die anschließende Reinigung die hier gemachten Vorgaben ebenfalls zu berücksichtigen. Gleiches gilt auch, wenn in der Anlage **Nicht-Arzneimittel** gefertigt werden.

Eine gesonderte Betrachtung von Tierarzneimitteln erfolgt nicht.¹


4 Ziele der Inspektion

Dieser Abschnitt gibt eine kurze Übersicht, in welche Teilaspekte sich das Thema Reinigungsvalidierung und -verifizierung gliedert, die Gegenstand einer GMP-Inspektion sein können. Die genannten Elemente werden in den weiteren Abschnitten des Dokumentes erläutert.

Bei einer GMP-Inspektion sollte u. a. überprüft werden, ob der zu inspizierende Betrieb folgende Aspekte in GMP-konformer Weise implementiert hat:

- Rahmenbedingungen für eine **qualitätsgesicherte Ausführung** des Reinigungsvalidierungs- und -verifizierungsprogramms (Personal, Organisationsstrukturen, Planung, Vorgabedokumente (→ Kap. 5.3.1), Dokumentationssysteme, ggf. weitere Ressourcen, Genehmigungs- und Kommunikationsverfahren, Management-Review)
- Erfassung der
 - validierungs- und/oder verifizierungspflichtigen **Reinigungsverfahren**
 - **Ausrüstung**, auf die diese Reinigungsverfahren angewandt werden
 - Arten von **Rückständen**, für die ggf. eine Validierung/Verifizierung des Reinigungsverfahrens erforderlich ist
 - **Folgeprodukte**, die nach unzureichender Reinigung mit Rückständen kontaminiert werden könnten
- **Sicherstellung der praktischen Voraussetzungen**, um Reinigungsvalidierungen und -verifizierungen in sinnvoller Weise durchführen zu können
- **Auswahl der Kombinationen** von Reinigungsverfahren, verwendeter Ausrüstung, geprüfter Rückstände und Folgeprodukte, für die Reinigungsvalidierungen und -verifizierungen praktisch durchgeführt werden
- Auswahl der **Probenahmeverfahren** und **-stellen** für die Rückstandsprüfung
- **Festlegung von Akzeptanzkriterien** für maximal zulässige Rückstände (toxikologisch oder pharmakologisch begründet)
- Verwendung geeigneter **Testmethoden** zur Rückstandsbestimmung
- **Design von praktischen Reinigungsvalidierungen** (Simulation der im Routinebetrieb vorkommenden Schwankungen, Anzahl der Validierungsläufe, Probenumfang)
- Design von Reinigungsverifizierungen

¹ Zum Zeitpunkt der Erstellung des AiM gilt Anhang 15 des EU-GMP-Leitfadens für Human- und Tierarzneimittel.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 8 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- **formal korrekte Ausführung** von Reinigungsvalidierungen und -verifizierungen (z. B. das Vorliegen eines genehmigten Planes mit vordefinierten Akzeptanzkriterien vor Beginn der Durchführung, Erfassung von Abweichungen)
- **Bewertung** der Validierungs-/Verifizierungsergebnisse und ggf. Abweichungen
- Sicherstellung, dass nach der Probenahme hergestellte Arzneimittel- oder Wirkstoffchargen erst nach erfolgreichem Abschluss der sie betreffenden Reinigungsvalidierungen resp. -verifizierungen **für den Verkehr freigegeben** werden
- geeignetes **fortgesetztes Monitoring** der Wirksamkeit von Reinigungsverfahren
- geeigneter Umgang mit **Änderungen** aller Art, die den Validierungsstatus von Reinigungsverfahren beeinflussen könnten
- vollständige **Dokumentation** und **Rückverfolgbarkeit** aller im Zusammenhang mit der Reinigungsvalidierung und -verifizierung stehenden Vorgänge

5 Allgemeine Aspekte der Reinigungsvalidierung und -verifizierung

5.1 Grundsätzliche Herangehensweise


Die Reinigungsvalidierung und ggf. die Reinigungsverifizierung dienen dem Nachweis, dass die genutzten Reinigungsverfahren beherrschbar und kontrollierbar sind und der Reinigungserfolg belegbar ist (englisch: ‚state of control‘).

Gegenstand der Validierung bzw. Verifizierung sind die **Reinigungsverfahren**. Die Validierungsaktivitäten können auch nach anderen Kriterien strukturiert werden (z. B. Gebäudekomplexen, Gerätegruppen, Herstellungsverfahren, Reinigungszwecken, Arten von Rückständen, von möglicher Kontamination betroffene Folgeprodukte), sofern diese von Qualitätsmanagementvorgaben der Reinigungsvalidierung und -verifizierung der Firma erfasst werden.

Eine effektive Reinigungsvalidierung setzt voraus, dass die kritischen Parameter und Aspekte eines Reinigungsverfahrens bekannt sind. Vorangegangene Tests oder die Auswertung vorhandener Erfahrungen sind als Nachweis heranzuziehen. Initiale und wiederholte Reinigungsvalidierungen sollen so gestaltet sein, dass mit einer begrenzten Anzahl an Validierungsläufen eine (dem Risiko für Patientinnen/Patienten entsprechend) sichere Aussage getroffen werden kann, dass das betrachtete Reinigungsverfahren im Routinebetrieb regelmäßig die vordefinierten Anforderungen an den Reinigungserfolg erfüllt.

Reinigungsverifizierungen und weitere Maßnahmen zur Überprüfung der Wirksamkeit der Reinigung im Routinebetrieb sollen so gestaltet werden, dass mögliche Fehler oder sonstige Auffälligkeiten bei einzelnen Reinigungen (‚out-of-trend‘-Ereignisse) mit hoher Wahrscheinlichkeit erkannt werden.

Initiale Reinigungsvalidierungen sind einer von mehreren Teilschritten zur fortlaufenden Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit. Die Firma muss dafür Sorge tragen, dass das **Zusammenspiel** von Verfahrensentwicklung, fortlaufender Überprüfung der Wirksamkeit eines Reinigungsverfahrens und ggf. Revalidierungen in schlüssiger Weise die Sicherheit gibt, dass die Kontaminationen von Folgeprodukten mit Reinigungsrückständen in einem die Gesundheit der Patientinnen/Patienten gefährdenden Ausmaß praktisch ausgeschlossen sind.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 9 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Der Aufwand für die Validierung eines Reinigungsverfahrens soll dem Risiko für die Patientinnen/Patienten, d. h. der (nicht beeinflussbaren) Schädlichkeit der potenziellen Rückstände und der (beeinflussbaren) Wahrscheinlichkeit ihres Eintrages in ein Folgeprodukt angemessen sein. Vor jeder Validierung sollte geprüft werden, ob die Auftretenswahrscheinlichkeit durch Risikovermeidung (z. B. dedizierter Einsatz einer Ausrüstung) bzw. Risikoreduktion (z. B. Kampagnenfertigung oder Festlegung von optimalen Chargengrößen für das Folgeprodukt) gemindert werden kann. Der Aufwand für die Validierung kann dann entsprechend reduziert werden.

Stehen Gerätenutzungen und Reinigungsverfahren fest, sind **Maßnahmen zur Aufwandsreduktion** für Reinigungsvalidierungen und -verifizierungen (insbesondere Gruppenbildungen/„bracketing“, „worst case“-Ansätze, Matrixing, Festlegung von Leitsubstanzen) zulässig und sollten genutzt werden (→ Kap. 5.5). Sie müssen einen ausreichenden Schutz für die Patientinnen/Patienten sicherstellen und auf **Risikobeurteilungen** basieren (siehe → Kap. 5.6 und AiM 071218).

Eine sachgerechte Durchführung von Reinigungsvalidierungen und -verifizierungen setzt umfangreiches **Vorwissen** über die Ausrüstung, die Produkte und die Reinigungsverfahren voraus. Je nach Betriebsgröße, Zahl der gefertigten Produkte sowie Vielfältigkeit der Produktions- und Reinigungsverfahren kann es erforderlich sein, für den Erwerb, die Speicherung, die Verfügbarmachung und die Sicherstellung der Aktualität des Vorwissens Methoden des **Wissensmanagements** im Sinne von ICH Q10 (Ziffer 1.6.1) anzuwenden (→ Kap. 5.4).

Je nach Umfang der auszuführenden Validierungs- und Verifizierungstätigkeiten werden eine **Reinigungsvalidierungsstrategie** und eine **übergeordnete Planung** der Aktivitäten benötigt (→ Kap. 5.3.2).


Schließlich müssen sämtliche Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Reinigungsvalidierung und -verifizierung auf Basis von **schriftlichen Vorgaben** ausgeführt und detailliert **dokumentiert** werden. Entscheidungen, Festlegungen und Auswahl von Verfahren erfolgen stets risikobasiert und sind **wissenschaftlich zu begründen**.

Aus dem Vorstehenden sollte ersichtlich geworden sein, dass die Erfüllung der Verpflichtungen bezüglich Reinigungsvalidierung und -verifizierung in der Regel eine spezielle **personelle Organisation** erfordert (→ Kap. 5.2).

5.2 Verantwortliches Personal

Die Verantwortung für die Reinigungsvalidierung liegt bei der Leitung der Herstellung. Die Firmen sind in der Gestaltung der diesbezüglichen Organisation frei und müssen lediglich gewährleisten, dass

- die Qualitätssicherungseinheit in die Lage versetzt wird, ihre Gesamtverantwortung für die GMP-Konformität sämtlicher Tätigkeiten wahrzunehmen, die im Zusammenhang mit der Reinigungsvalidierung und -verifizierung anfallen und
- sachkundige Personen für jede Chargenzertifizierung über vollständige und aktuelle Informationen betreffend die GMP-Konformität und Validität der für die jeweilige Charge relevanten Reinigungsverfahren verfügen.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 10 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Je nach Umfang und Komplexität der betrieblichen Tätigkeiten wird das Thema ‚Reinigungsvalidierung und -verifizierung‘ einer speziellen Organisation bedürfen, um eine einheitliche, an den Qualitätszielen der Firma orientierte und den Vorgabedokumenten entsprechende Ausführung der diesbezüglichen Tätigkeiten zu gewährleisten.

5.3 Qualitätsmanagementsystem/Qualitätspolitik

Die aktive Einbindung der Geschäftsführung in das Thema Reinigungsvalidierung soll als Grundprinzip des Qualitätsmanagements z. B. im Qualitätsmanagementhandbuch (QMH) dargestellt werden. Entsprechend den Vorgaben im EU-GMP-Leitfaden hat die Geschäftsführung den erforderlichen organisatorischen Rahmen sowie die benötigten personellen und materiellen Ressourcen dauerhaft bereit zu stellen.

Die diesbezügliche Qualitätspolitik und die verfolgten Qualitätsziele sollten dem Personal den angemessenen Handlungsspielraum zur Umsetzung gewähren.


Das System der Reinigungsvalidierung und -verifizierung sollte im Rahmen des Qualitätsmanagement-Reviews im Hinblick auf seine Funktion bewertet und Verbesserungsmöglichkeiten geprüft werden. Die Beteiligung der Leitungsebene ist damit sichergestellt.

5.3.1 Verfahrensanweisungen

Die **grundsätzlichen Herangehensweisen** an die Reinigungsvalidierung und -verifizierung in der Betriebsstätte und die allgemeinen Arbeitsabläufe sollten in einer oder mehreren Verfahrensanweisungen (SOPs) beschrieben sein.

Es liegt im Ermessen der Firma, ob diese Verfahrensanweisungen eigene Dokumente oder zum Beispiel in einen Reinigungsvalidierungsmasterplan (RVMP → Kap. 5.3.2) integriert sind. Neben den allgemein gültigen Vorgaben zur Validierung (→ AiM 071211) sind mindestens folgende spezielle Aspekte für die Reinigungsvalidierung zu regeln:

- Anlässe und Ziele bzw. Entscheidungskriterien für die Durchführung einer Reinigungsvalidierung (z. B. Produkt-/Chargenwechsel, Zwischenreinigung, Verwendung dedizierter Ausrüstung, Wartungen, Reparaturen, besondere Vorkommnisse, Probenahmen, Nachreinigung bei Überschreitung der ‚clean hold time‘)
- konzeptionelle Planung der Validierungs- und Verifizierungsaktivitäten (z. B. Anforderungen an Leitsubstanzen, Vorgehen bei baugleichen bzw. -ähnlichen Geräten bzw. ähnlichen Formulierungen, Verfahren zur Bestimmung der Abreinigung von Substanzen)
- Zusammenhang zwischen Reinigungsvalidierung/-verifizierung und der Freigabe von Geräten/Ausrüstung zur Verwendung für die Arzneimittel- oder Wirkstoffproduktion
- Bedingungen für die Freigabe von Produkten zum Inverkehrbringen, die unter Verwendung der von einer Reinigungsvalidierung/-verifizierung betroffenen Geräte hergestellt wurden; ggf. inkl. Bedingungen für die Freigabe **vor** Abschluss einer Validierung
- Durchführung des fortlaufenden Monitorings der Wirksamkeit von Reinigungsverfahren
- Durchführung von Revalidierungen nach vorgenommenen Änderungen, Abweichungen oder aus anderen Gründen

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 11 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Auch Aspekte, die nicht den GMP-Regeln unterliegen, deren Qualitätslevel aber Einfluss auf die nachfolgenden GMP-relevanten Tätigkeiten hat, können in SOPs geregelt sein (z. B. Mindestanforderungen an die Entwicklung von Reinigungsverfahren).

Werden in einem Betrieb sowohl manuelle als auch automatische Reinigungsverfahren angewandt, kann es erforderlich sein, für die Validierung dieser Verfahren getrennte Vorgaben festzulegen.

Sofern **standardisierte Vorgehensweisen** (anstelle von individuellen Festlegungen in den einzelnen Validierungsplänen) für bestimmte Sachverhalte beabsichtigt sind, sollten diese ebenfalls in SOPs geregelt werden. In Frage kommen u. a. folgende Aspekte:


- Sicherstellung der Kenntnis der Zusammensetzung der eingesetzten Reinigungsmittel
- Vorgehensweisen bei der Ermittlung produktberührender Oberflächen
- Besonderheiten bei dedizierten Geräten
- Besonderheiten im Falle von Kampagnen- oder kontinuierlicher Fertigung
- Besonderheiten bei klinischen Prüfpräparaten
- Besonderheiten bei der Auftragsherstellung (Einbindung des Auftraggebers)
- Verwendung von Placebo-Chargen anstelle der eigentlichen ‚worst case‘-Substanz für die Reinigungsvalidierung
- Umgang mit mikrobiellen Rückständen
- Angabe der zulässigen Probenahmeverfahren und der Kriterien für ihre Auswahl
- Entscheidungskriterien für die Verwendung spezifischer oder unspezifischer Prüfmetho- den für die Rückstandsprüfung
- Entscheidungskriterien, unter welchen Umständen vor und/oder nach der Validierung Reinigungsverifizierungen durchzuführen sind

5.3.2 Reinigungsvalidierungsmasterplan (RVMP)

Der RVMP oder ein anders bezeichnetes übergeordnetes Instrument zur Bedarfsermittlung, Koordination, Prioritätensetzung, Planung, Steuerung und Kontrolle der Reinigungsvalidierungs- und -verifizierungsaktivitäten ist gemäß EU-GMP-Leitfaden Anhang 15 Ziffer 10 nicht explizit vorgeschrieben, aber in den meisten Fällen eine praktische Notwendigkeit, um ein planvolles, GMP-konformes und risikoorientiertes Vorgehen zu gewährleisten. Als ein lebendes Dokument unterliegt es häufigen Änderungen.

Obwohl Form und Inhalt des RVMP nicht vorgeschrieben sind, soll der RVMP im Kern eine Übersicht geben über:

- Gegenstand und Zweck des Masterplanes
- validierungspflichtige Reinigungsverfahren
- Validierungsstatus und Zeitpunkt des Abschlusses der Validierung
 - ggf. aufgeschlüsselt nach Kombinationen von Gerät(en), Vor- und Folgeprodukt, für die die Reinigungsvalidierung praktisch durchgeführt wurde bzw. vorgesehen ist

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 12 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- ggf. auch Angabe der Kombinationen, für die keine Reinigungsvalidierung erforderlich ist, inkl. Verweis auf ggf. mitgeltende andere Validierungen
- regelmäßige Reinigungsverifizierungen (vor oder nach Abschluss der Validierung)
- Reinigungsvalidierungsstrategie (Festlegungen) und Regeln (z. B. zu Gruppenbildungen, Auswahl von ‚worst case‘-Produkten, Probenahme, Rückstandsgrenzwerten) bei der Planung von individuellen Reinigungsvalidierungs- und -verifizierungsplänen

Für alle Angaben sollten im Hinblick auf die Rückverfolgbarkeit die Referenznummern der Dokumente angegeben werden, in denen die Details beschrieben sind.

Der RVMP sollte dazu beitragen, dass Geräte und darauf gefertigte Produkte für die Verwendung erst freigegeben werden, wenn alle zugehörigen Reinigungsvalidierungen (u. U. mehrere pro Gerät oder Produkte) abgeschlossen bzw. bestehende Lücken durch geeignete Reinigungsverifizierungen kompensiert sind.

5.4 Wissensmanagement

Je nach Umfang und Komplexität der Informationen ist es angebracht, Methoden des Wissensmanagements im Sinne von ICH Q10 (Ziffer 1.6.1) anzuwenden, nicht zuletzt, um zu gewährleisten, dass jederzeit auf **aktuelles und vollständiges** Wissen zurückgegriffen wird.


In eine Risikobewertung soll sämtliches Wissen eingehen, das z. B. aus der Entwicklung und ‚scale-up‘ des Reinigungsverfahrens, aus der Produktionshistorie mit ähnlichen Reinigungsverfahren oder bei Mitarbeitenden mit langer Reinigungserfahrung bekannt ist. Besteht Unklarheit darüber, ob ein Risikofaktor für den Reinigungserfolg Bedeutung hat, ist eine Überprüfung vorzusehen.

Häufig werden die benötigten Informationen im RVMP integriert (→ Kap. 5.3.2). Es sind indes auch andere Formen möglich.

Mindestens folgende Informationen sollten aktuell und leicht verfügbar sein:

- eine Übersicht über die angewandten **Reinigungsverfahren**, inkl. deren Historie (z. B. Abweichungen, durchgeführte Tests, Reinigungsverifizierungen, max. Kampagnenlängen und Standzeiten):
 - Referenznummern der Vorgabedokumente, in denen die Verfahren beschrieben sind
 - jeweiliger Anlass oder Zweck der Reinigung
 - Auflistung der Geräte, für die das jeweilige Reinigungsverfahren angewandt wird
 - Aufstellung der Vorprodukte, deren Rückstände mit dem betreffenden Reinigungsverfahren beseitigt werden sollen (ggf. für jedes Gerät getrennt)
 - Auflistung der eingesetzten (und damit als potenzieller Rückstand in Frage kommenden) Reinigungsmittel inkl. Angaben zur Toxizität der Komponenten, soweit potenziell relevant, z. B. Detergenzien


Für verwendete Detergenzien sollten dem Arzneimittel- oder Wirkstoffhersteller Informationen über deren Zusammensetzung und toxikologisches Profil vorliegen, die ihm eine Bewertung des Risikos von Reinigungsmittelrückständen im Folgeprodukt ermöglichen. Auch für die eingesetzten Reinigungsmittel ist ein HBEL zu ermitteln und

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 13 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

der maximal erlaubte Rückstand auf den produktberührenden Oberflächen zu berechnen.

Fehlende Informationen sollten ggf. vom Reinigungsmittellieferanten beschafft werden. Lieferanten sollten auch dazu verpflichtet werden, für diese Informationen ein Änderungskontrollsystem vorzuhalten, das eine rechtzeitige Beteiligung des Arzneimittel- oder Wirkstoffherstellers an Änderungen gewährleistet.

- Art der Reinigung (manuell, teil-/vollautomatisch), angewandte Reinigungsmechanismen (z. B. Spülen/Lösen, chemische oder biochemische Zersetzung, mechanische Entfernung)
- Validierungsstatus des Reinigungsverfahrens (für die Verwendung freigegeben ja/nein, Angabe der Phase, in der sich die Validierung befindet inkl. vorgesehener Termin für deren Abschluss)
- Angabe, ob das Verfahren Gegenstand einer regelmäßigen Reinigungsverifizierung ist (Angabe der kritischen Aspekte/Parameter des Reinigungsverfahrens)
- Übersicht über Abweichungen, die bereits in der Vergangenheit aufgetreten waren
- Übersicht über bereits durchgeführte Tests, Reinigungsverifizierungen und Reinigungsvalidierungen
- Übersicht über maximale Kampagnenlängen bzw. Standzeiten von gereinigtem bzw. ungereinigtem Equipment
- eine Übersicht über die **Herstellungsgерäte** mit produktberührenden Oberflächen, zugehörige Zeichnungen oder Fotos inkl.:
 - Geräte mit lediglich indirekt produktberührenden Oberflächen (z. B. Gefriertrockner)
 - Angabe der jeweiligen produktberührenden Gesamtoberfläche
 - Kleingeräte, separat gereinigtes Gerätezubehör – z. B. Siebeinsätze, Magnetrührstäbe, Filter aller Art, wiederverwendete Schläuche, Füllnadeln, Schaufeln, Gefäße für bereitgestellte Ausgangsmaterialien oder Zwischenprodukte, Tablettierstempel, Formateile von (Primär-)Verpackungsmaschinen
 - Zuordnung der Geräte zu Vor- und Folgeprodukten:
 - Angabe, ob ein Gerät oder eine Komponente (z. B. Füllnadeln, Schläuche, Filter) nur für ein spezifisches Produkt oder eine Produktgruppe dediziert ist
 - bei Kampagnenfertigung: Umfang einer Kampagne (Dauer und Anzahl der Chargen)
 - ggf. Angabe von Regelungen hinsichtlich einer vorgegebenen Produktfolge
 - Angabe, ob das betreffende Gerät als Teil einer Produktionslinie oder für sich behandelt wird
 - bei Geräten mit indirekt produktberührender Oberfläche ggf. alternative für die Berechnung von Akzeptanzkriterien verwendete Angaben
 - Geräte/Anlagenteile, die bisher produktbezogen eingesetzt werden

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 14 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |


- ggf. Angabe der jeweiligen als schwer reinigbar identifizierten Oberflächen, sofern diese Angaben unabhängig vom angewandten Reinigungsverfahren sind (→ Kap. 6.3)
- eine Übersicht der potenziellen Abbauprodukte der Wirkstoffe und ggf. Hilfsstoffe sowie eine Bewertung/Einschätzung zum Gesundheitsrisiko (z. B. Literaturrecherche):
 - bei formulierten Vorprodukten: Angabe der Bestandteile, die als Rückstände in Folgeprodukten eine Gesundheitsgefahr darstellen könnten (Wirkstoffe, Konservierungsmittel, ggf. weitere pharmakologisch, immunologisch, metabolisch aktive oder anderweitig die Gesundheit beeinflussende Bestandteile)
 - für jeden gesundheitlich potenziell relevanten Rückstand:
 - das zugrunde gelegte gesundheitsbasierte Expositionslimit (HBEL):
 - ggf. getrennt für verschiedene Expositionsrouten (sofern Folgeprodukte hergestellt werden, die auf verschiedenen Wegen – oral, parenteral etc. – an Patientinnen/Patienten verabreicht werden)
 - ggf. unter Berücksichtigung pharmakologischer Effekte, die als Verunreinigung im Folgeprodukt zu einer unerwünschten Wechselwirkung mit dem Folgeprodukt führen können
 - inkl. Referenz-Nr. des toxikologischen Gutachtens, in dem die Festlegung des HBEL getroffen wurde
 - die zugrunde gelegte Reinigbarkeit in Bezug auf andere potenzielle Rückstände inkl. Referenznummer des Dokumentes, in dem die Rangliste festgelegt wurde
- eine Übersicht der Folgeprodukte mit Kontaminationsrisiko bei gemeinsamen produktberührenden Oberflächen inkl. Rückstandsgrenzwerten
 - maximale Tagesdosis
 - Art der Verabreichung (peroral, parenteral, pulmonal usw.)
 - kleinste Chargengröße, in der das Folgeprodukt hergestellt wird

Im Falle der Auftragsherstellung hat der Auftraggeber dem Auftragnehmer Zugang zu den toxikologischen und pharmakologischen Daten zu gewähren.

5.5 Einsatz produktbezogener Ausrüstung, Gruppenbildung, ‚bracketing‘ und ‚worst case‘-Ansätze

Im EU-GMP-Leitfaden Teil I Ziffer 3.6 sind Situationen beschrieben, in denen Ausrüstung dediziert einzusetzen ist, wenn

- das Risiko durch organisatorische oder technische Maßnahmen nicht angemessen begrenzt werden kann.
- wissenschaftliche Daten der toxikologischen Bewertung anzeigen, dass kein beherrschbares Risiko vorliegt (z. B. allergenes Potential von hochsensibilisierenden Materialien wie β -Lactamen).
- für relevante Rückstandsgrenzen keine befriedigende analytische Methode vorliegt.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 15 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Insbesondere in Betrieben mit mehreren Produktionslinien, die jeweils zur Herstellung verschiedener Produkte genutzt werden, liegt es nahe, den Reinigungsvalidierungsaufwand durch **Gruppenbildung** zu minimieren.

Der Zweck der Gruppenbildung ist es, aus der Gruppe idealerweise nur ein Element (z. B. ein Verfahren, ein Produkt, ein Gerät) herauszugreifen, das stellvertretend für alle anderen Gruppenelemente der praktischen Validierung unterzogen wird. Dabei wird vorausgesetzt (was jeweils zu belegen/zu begründen ist), dass die erzielten Ergebnisse repräsentativ für die gesamte Gruppe und somit auf alle Gruppenelemente übertragbar sind. Das wird regelmäßig der Fall sein, wenn das ausgewählte Element als ‚**worst case**‘ angesehen werden kann (der Rückstand mit dem niedrigsten ‚permitted daily exposure‘ [PDE]-Wert, das baugleiche Gerät mit den für die Reinigung ungünstigsten Einbauten, das gleiche Reinigungsverfahren mit der niedrigsten Reinigungstemperatur usw.).

Kann ein einzelner ‚worst case‘ nicht festgestellt werden (z. B. wenn ein Rückstand zwar der im Reinigungsmittel am schlechtesten lösliche ist, aber ein anderer am stärksten zur Adhäsion an einer produktberührenden Geräteoberfläche neigt), muss die praktische Validierung u. U. mit mehreren Gruppenelementen ausgeführt werden.

Ein reduzierter Validierungsaufwand kann sich ergeben, wenn auf die Gruppe ein sogenanntes ‚**bracketing**‘ angewandt werden kann (z. B. bei einer Gruppe von Produktionsbehältern gleichen Designs, aber unterschiedlicher Baugröße, bei denen nicht unmittelbar die ungünstigste feststellbar ist).

Gibt es keine weiteren Unterschiede, könnte

- die Reinigungsvalidierung mit den Extremvarianten (z. B. dem größten und dem kleinsten Behälter) durchgeführt werden und
- der Schluss gerechtfertigt sein, dass für die Zwischengrößen keine Validierung erforderlich sei.

Auch die Anwendbarkeit eines ‚bracketing‘ ist zu begründen. Für Gruppenelemente, die nicht in ein ‚bracket‘ passen, müssen eigene Validierungen durchgeführt werden.


Bei der Zusammenstellung einer Gruppe muss generell darauf geachtet werden, dass der Bezug zu dem jeweils zu validierenden Reinigungsverfahren gewahrt bleibt (z. B. keine gemeinsame Betrachtung der Reinigbarkeit von Rückständen, die mittels **verschiedener** Reinigungsverfahren entfernt werden).

‚Worst cases‘ für die Reinigungsvalidierung können auch ohne vorherige Gruppenbildung definiert werden (z. B. die maximale Länge einer Produktionskampagne, die maximal zulässige ‚clean hold time‘ für ein Gerät).

5.6 Risikobeurteilungen

Risikobeurteilungen sind ein zentrales Instrument, um den Aufwand für die Validierung und die Verifizierung von Reinigungsverfahren ohne negative Auswirkungen für die Sicherheit der Patientinnen/Patienten zu beschränken und auf Aspekte zu lenken, die für die Kontaminationsfreiheit der hergestellten Produkte und damit die Sicherheit der Patientinnen/Patienten relevant sind.

Risikobeurteilungen sind an zahlreichen Stellen des Validierungs- und Verifizierungsprozesses erforderlich, z. B. bei:

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 16 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |


- Entscheidungen für den dedizierten Einsatz von Ausrüstung oder eine Kampagnenfertigung
- Entwicklung und ‚scale-up‘ von Reinigungsverfahren
- der Identifizierung der Schwachstellen von Reinigungsverfahren und von Faktoren, die zu unerwünschten Schwankungen des Reinigungserfolgs führen können (z. B. Prozessparameter, manuelle Tätigkeiten des Reinigungspersonals)
- der chemisch-physikalischen Bewertung der Reinigbarkeit von Rückständen
- der Entscheidung, für welche Rückstände eine toxikologische Bewertung durchgeführt wird
- der Festlegung einer Rangfolge für jeweils Toxizität und Reinigbarkeit der Rückstände
- der Auswertung der toxikologischen Bewertung von Rückständen
- der Identifizierung von schwierig zu reinigenden oder anderweitig im Hinblick auf die Reinigung besonders kritischen produktberührenden Stellen eines Gerätes
- der Gruppenbildung/dem ‚bracketing‘ von Reinigungsverfahren, Vorprodukten oder Geräten
- der Festlegung von Leitsubstanzen
- der Bestimmung des/der ‚worst case(s)‘ innerhalb einer festgelegten Gruppe
- der Auswahl der Probenahmeverfahren für potenzielle Rückstände
- der Auswahl und Validierung der Prüfmethode zur Rückstandsbestimmung
- dem Nachweis der Eignung von zuvor festgelegten ‚hold times‘ (‚dirty‘ und ‚clean‘) oder der Wirksamkeit von Nachreinigungen
- der Bestimmung und Bewertung von Rückständen auf nur indirekt produktberührenden Oberflächen (z. B. Sprühdüsen, Gefriertrocknerplatten)
- der Festlegung der Anzahl der Validierungsläufe für ein Reinigungsverfahren
- der Entscheidung über Umfang und Frequenz von Reinigungsverifizierungen
- vorgesehenen Änderungen, z. B. Optimierungen von Reinigungsverfahren, Veränderungen des Produktportfolios und von genutzten Geräten

Bei der Durchführung dieser und anderer Risikobeurteilungen sind die **Prinzipien des Qualitätsrisikomanagements (QRM)** zu beachten (→ AiM 071218). Je nach Risikofragestellung sind alle **Phasen des Risikomanagement-Prozesses** gemäß ICH Q9 ‚Qualitätsrisikomanagement‘ zu durchlaufen (Risikoidentifizierung → Risikoanalyse → Risikobewertung).

Die **Risikomanagement-Werkzeuge** können von einfachen Listen (z. B. der PDE-Werte einer Gruppe von Rückständen) bis zu komplexen Methoden wie FMEA oder HACCP reichen (z. B. zur Bestimmung einer ‚worst case‘-Substanz bezüglich ihrer Reinigbarkeit).

Die **Fragestellung** einer Risikobeurteilung ist jeweils präzise zu formulieren.

In Inspektionen ist ein Vorgehen der Unternehmen zu beobachten, bei dem zur Ermittlung eines ‚worst case‘-Rückstandes die toxikologischen Risiken eines Vorproduktes und seine

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 17 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Reinigbarkeit gemeinsam betrachtet werden. Beide Größen fließen gemeinsam in die Berechnung einer Risikoprioritätszahl ein, die dann als Grundlage für die Auswahl einer (einzigen) ‚worst case‘-Substanz dient.

Diese beiden Arten von Risiken stehen **nicht** miteinander in Beziehung (die Toxizität spielt für die Reinigbarkeit keine Rolle und umgekehrt). Die Toxizität eines Rückstandes bezeichnet den möglichen Schaden für die Patientin/den Patienten, während die relative Reinigbarkeit ein Faktor ist, der zu der Wahrscheinlichkeit beiträgt, ob eine Patientin/ein Patient einem Rückstand ausgesetzt wird. In Abhängigkeit von der Risikobewertung sind zwei ‚worst case‘-Substanzen zu bestimmen: Eine, die für die Berechnung maximal zulässiger Rückstände herangezogen wird (die Toxizität), und eine weitere, mit der die Reinigungsvalidierung experimentell durchgeführt werden soll, weil sie die ungünstigsten Bedingungen für den Reinigungserfolg repräsentiert².

Für wissenschaftlich vertretbare Risikobeurteilungen ist es weiterhin essenziell, zunächst die zu einer Risikofragestellung vorhandenen Informationen (z. B. auch zur Entwicklung von Reinigungsverfahren oder Daten zu einer relevanten Reinigungshistorie) zusammenzutragen (→ Kap. 5.4).

Im Zusammenhang mit Reinigungsvalidierungen und -verifizierungen kommt es vergleichsweise häufig vor, dass bestimmte Informationen nicht in wünschenswertem Ausmaß vorhanden sind, z. B. betreffend die Toxizität von neuen Wirkstoffen, die Zusammensetzung und damit ebenfalls die Toxizität von Reinigungsmitteln, die Entstehung von Zersetzungsprodukten im Reinigungsprozess und deren Toxizität.

Soweit möglich, sollten entsprechende Wissenslücken geschlossen werden, bevor eine Risikobeurteilung durchgeführt wird. Verbleibende Unsicherheiten (auch solche bezüglich der Zuverlässigkeit/Qualität der herangezogenen Daten) sollten bei der Risikobewertung im Zweifel konservativ, d. h. zugunsten der Sicherheit der Patientinnen/Patienten ausgelegt werden.

5.7 Voraussetzungen für die praktische Durchführung von Validierungen/Verifizierungen


Bevor Reinigungsvalidierungen oder -verifizierungen ausgeführt werden können, müssen einige Voraussetzungen gegeben sein, die in den folgenden Unterabschnitten beschrieben sind.

In Validierungs- und Verifizierungsprotokollen sollte vor Beginn der Durchführung von Probenahmen routinemäßig eine Prüfung vorgesehen werden, ob alle Voraussetzungen erfüllt sind.

5.7.1 Personal

Das an der Reinigungsvalidierung und -verifizierung beteiligte Personal benötigt eine besondere Schulung, z. B. bezüglich der visuellen Inspektion von gereinigten Geräten, der

² In der Praxis kann es natürlich trotzdem vorkommen, dass die ‚worst case‘-Substanz bezüglich Toxizität auch die am schlechtesten zu reinigende ist – diese Feststellung kann sich indes nur als Ergebnis von zwei unabhängigen Risikomanagementprozessen herausstellen.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 18 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Probenahme für die Rückstandsbestimmung oder der Anwendung der analytischen Methoden zur Rückstandsbestimmung (→ Kap. 5.2).

Die Firma muss gewährleisten, dass entsprechende Kenntnisse und Fertigkeiten sowie Belege darüber jederzeit vorhanden sind.

5.7.2 Reinigungsverfahren

Eine wesentliche Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse/die Validierbarkeit eines Reinigungsverfahrens ist, dass die Reinigung selbst bei jeder Gelegenheit in möglichst gleicher Weise ausgeführt wird.


Automatische Verfahren sind gegenüber der manuellen Reinigung grundsätzlich zu bevorzugen, da sie den Vorteil haben, unempfindlicher gegenüber Schwankungen des menschlichen Handelns zu sein und sich ihre Ausführung leichter lückenlos aufzeichnen lässt.

Die Entscheidung für oder gegen den Einsatz manueller Reinigungsverfahren liegt jedoch im Ermessen des Betriebes, soweit die Prinzipien des Qualitätsrisikomanagements nicht verletzt werden.

In Reinigungsanweisungen müssen für diesen Zweck detaillierte Angaben gemacht werden und zwar für alle Aspekte des Reinigungsverfahrens.

Je nach Art und Zweck eines Reinigungsverfahrens sollten die korrespondierenden Reinigungsanweisungen z. B. folgende Angaben enthalten:

- Anlass/Zweck und ggf. Häufigkeit der Reinigung
- Angabe, wann spätestens nach der Benutzung ein Gerät gereinigt werden muss („dirty hold time“)
- bei Kampagnenfertigung: Anzahl der Chargen bis zur nächsten Reinigung
- die ggf. erforderliche Verbringung in einen Waschraum und die Vorgaben für die Demontage des Gerätes inkl. Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen während des Transportes
- die Abfolge der Reinigungsphasen, inkl. Angaben zu jeder Phase über:
 - zu verwendende Reinigungsmittel, deren Konzentration und Herstellung inkl. Angabe zu zulässigen Rezirkulationen
 - zu verwendende Hilfsmittel (z. B. Bürsten, Staubsauger, Tücher bestimmter Qualität)
 - Art der Bearbeitung (z. B. Einweichen, Schrubben, Spülen) inkl. ggf. Besonderheiten bei schwierig zu reinigenden Stellen oder besonders starken Anhaftungen
 - Kontakt-/Bearbeitungszeiten, Temperaturen, pH-Werte, Sprühdrukke, Durchflusgeschwindigkeiten und sonstige Einstellparameter inkl. Angabe der zulässigen Toleranzen und der Vorgabe zur Einhaltung des ‚visually clean‘-Kriteriums am Ende eines Reinigungsschrittes
- bei automatischen Verfahren:
 - zu verwendende Ausrüstung (z. B. Reinigungsvorrichtungen in Geräten mit ‚cleaning in place‘ (CIP)-Systemen, Behälterwaschanlagen, Laborspülmaschinen, Ultraschallbäder)

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 19 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Beladungsschemata, jeweils zu verwendende Gestelle (Dokumentation durch Fotos)
- zu verwendende Programmabläufe („Rezepte“), sonstige Einstellungen
- vorzunehmende Aufzeichnungen von Prozess- und Kontrollparametern
- bei der Reinigung mittels Placebo-Chargen³:
 - Zusammensetzung, Menge und Herstellung der Placebo-Zubereitung
 - Verarbeitungsprozess, Nachbehandlung des Gerätes
- Trocknungsverfahren⁴ (z. B. Temperatur, Dauer) und Lagerung nach der Reinigung
 - Vorbereitung des gereinigten Gerätes für die visuelle Inspektion
 - Details der Gerätefreigabe; z. B. Überprüfung/Inspektion kritischer Stellen im Gerät
- Angabe, was zu tun ist, wenn das Gerät nach der (CIP-)Reinigung nicht geöffnet und eine visuelle Inspektion nicht durchgeführt werden kann
- Remontage des gereinigten Gerätes
- Maßnahmen zum Schutz des Gerätes und die Lagerbedingungen, die erforderlich sind, um eine erneute Verunreinigung während der Lagerzeit auszuschließen
- maximale Lagerdauer des gereinigten Gerätes, nach der das Gerät für die nächste Verwendung eingesetzt werden darf, ohne dass es einer erneuten oder Nachreinigung bedarf („clean hold time“)
- zu dokumentierende Details (als Nachweis, dass das Verfahren, wie beschrieben, eingehalten wurde)

Die Validierung kann erst beginnen, wenn alle aus der Risikobeurteilung als notwendig erkannten Anpassungen der Reinigungsvorschrift vorgenommen und genehmigt sind.

5.7.3 Ausrüstung


Eine Reinigungsvalidierung oder -verifizierung kann nur sinnvoll durchgeführt werden, wenn zuvor der Nachweis erbracht wurde, dass die verwendete produktberührende Ausrüstung auch im Hinblick auf ihre Eignung für die Reinigung qualifiziert ist.

Technische Einrichtungen, mit denen die Reinigung durchgeführt wird, müssen ebenfalls für ihren jeweiligen Anwendungszweck qualifiziert sein (zentrale oder eigenständige CIP-Anlagen, verbaute Reinigungseinrichtungen wie z. B. Sprühkugeln oder -lanzen, Laborwaschmaschinen, Waschkabinen für große Geräteteile, Behälterwaschanlagen, Ultraschall-Bäder usw.).

Vor Beginn einer Reinigungsvalidierung/Reinigungsverifizierung sollten in der Qualifizierungsdokumentation folgende Aspekte überprüft werden:

³ z. B. nach der Verarbeitung von hochviskosen Produkten; der Vorteil besteht darin, dass die Placebo-Zubereitung als „Spülcharge“ wie das Vor- und das Folgeprodukt verarbeitet wird und somit auch in gleicher Weise in Kontakt mit der produktberührenden Geräteoberfläche kommt

⁴ Gereinigte Geräte sind grundsätzlich trocken zu lagern (vgl. EU-GMP-Leitfaden Teil I Kap. 3.36), um insbesondere ein mikrobielles Wachstum während der Lagerzeit zu unterbinden. Gerechtfertigte Ausnahmen (z. B. gepackte Chromatographiesäulen) sind möglich.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 20 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- hygienisches Design entsprechend DIN EN ISO 14159 (Korrosionsbeständigkeit der produktberührenden Oberflächen; Beständigkeit gegenüber den eingesetzten Reinigungsmitteln [auch Dichtungen, Ventilmembranen etc.]; ausreichende Oberflächen-güte⁵; Abwesenheit von Rissen, Spalten und Toträumen; vollständige Entleerbarkeit; keine Einbauten, die unerwünschten Produktaufbau bewirken usw.)
- Schutz des gereinigten Gerätes vor Mikroorganismen und anderen Rekontaminationen während der Lagerung
- Design von Reinigungsanlagen und -einrichtungen (z. B. ausreichend stabile Durchflussraten und Sprühdrücke; ausreichend große Vorratsbehälter für Reinigungsflüssigkeiten, um auch innere Oberflächen von Rohrleitungen, Schläuchen etc. vollständig reinigen zu können; Überprüfung der ‚spray coverage‘ [vollständige Benetzung/Bestrahlung aller produktberührenden Oberflächen, keine sog. Sprüschatten durch dazwischenliegende Einbauten wie z. B. Rührerschäfte, Leitbleche, Schläuche oder Tauchrohre⁶])
- Kalibrierung der Messeinrichtungen für sämtliche während der Validierung/Verifizierung verwendete Ausrüstung

Vor erstmaligem Einsatz neuer oder gebraucht gekaufter Ausrüstung ist im Rahmen der Qualifizierung eine Reinigungsverifizierung (→ Kap. 7) erforderlich. Falls die Anlage vorher mit Wirkstoffen Kontakt hatte, ist deren Abwesenheit nachzuweisen.

5.7.4 Bewertung potenzieller Rückstände

Für ein risikoorientiertes Design einer Reinigungsvalidierung oder Reinigungsverifizierung ist eine Bewertung sowohl des gesundheitsschädlichen Potenzials als auch der Reinigbarkeit möglicher Rückstände erforderlich (→ Kap. 6.4).

5.7.4.1 Gesundheitsschädliches Potenzial


Das Konzept des PDE – des Wertes eines chemischen Stoffs, bei dem eine lebenslange tägliche Dosis als medizinisch unbedenklich eingestuft werden kann – wurde 2014 von der EMA als ‚Goldstandard‘ für die Bewertung von Gesundheitsrisiken durch Wirkstoffe eingeführt⁷. Für die Durchführung der Reinigungsvalidierung von Arzneimitteln ist eine vorab zu erfolgende toxikologische Bewertung der auf der Anlage möglicherweise befindlichen Rückstände durch eine qualifizierte Toxikologin/einen qualifizierten Toxikologen Voraussetzung.

Das Ergebnis dieser Bewertung ist idealerweise ein PDE-Wert für jeden betrachteten Rückstand, so dass bereits ein einfacher Zahlenvergleich Auskunft über die relative Toxizität der Rückstände gibt.

⁵ Für poröse Geräteteile (z. B. Filterpatronen von Wirbelschichtgeräten, Membranfilter) oder solche Teile, die aufgrund ihrer Funktion keine glatten Oberflächen aufweisen (z. B. Siebe), sollte risikobasiert eine produktgewidmete Verwendung in Betracht gezogen werden.

⁶ Häufig durchgeführt mittels sogenanntem ‚Riboflavin-Test‘: Eine (fluoreszierende) Riboflavin-Lösung (meist 0,2 g/L) wird auf die gesamte innere Oberfläche eines Gerätes verteilt, angetrocknet, anschließend eine Reinigung durchgeführt und hinterher mit Hilfe einer UV-Lampe bei 365 nm geprüft, ob es Schwachstellen gibt, die noch fluoreszieren, weil die Reinigung dort ungenügend war.

⁷ Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 21 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Damit ist die Grundlage hergestellt, im Rahmen einer konkreten Reinigungsvalidierung denjenigen Rückstand auszuwählen, dessen PDE-Wert der niedrigste ist und der als zentrale Eingangsgröße für die Berechnung von Akzeptanzlimits für maximale Rückstandsmengen eingesetzt wird (→ Kap. 6.7).

Es wird der PDE-Wert für die gleiche Applikationsroute benötigt, über die auch das potenziell kontaminierte Folgeprodukt an der Patientin/am Patienten angewandt wird. Gibt es Folgeprodukte, die über verschiedene Routen appliziert werden, benötigt man PDE-Werte (bzw. Korrekturfaktoren) für alle Arten der Verabreichung.

Für Wirkstoffe ist der PDE-Wert an die Stelle früher genutzter Werte wie des 1/1000-Dosis- oder des 10 ppm-Kriteriums getreten und bevorzugt zu nutzen (für Wirkstoffhersteller siehe auch → Kap. 11.3). Führen Reinigungsverfahren zu einer wesentlich besseren Abreinigung als durch den PDE-Wert vorgegeben, sollten jedoch diese genutzt werden. Das 1/1000-Dosis- oder das 10 ppm-Kriterium geben keine wissenschaftlich fundierte Auskunft über das gesundheitsgefährdende Potenzial eines Rückstands und sollten daher nur verwendet werden, wenn ein PDE-Wert nicht ermittelt werden kann und andererseits kein Anlass besteht, den ‚threshold of toxicological concern‘ (TTC; max 1,5 µg/Tag) zugrunde zu legen (Beurteilung durch den Toxikologen/die Toxikologin).

Beispiele, bei denen dies vorkommen kann (siehe auch → Kap. 6.4):

- noch nicht vollständig toxikologisch geprüfte Wirkstoffe, die in klinischen Prüfpräparaten eingesetzt werden
- Zwischenprodukte der Wirkstoffsynthese
- Zersetzungsprodukte des Wirkstoffes
- chemisch nicht genau definierte Komponenten von Reinigungsmitteln


Ist der betrachtete Rückstand ein organisches Lösungsmittel, können ggf. auch Grenzwerte gemäß ‚ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents‘ herangezogen werden. Besteht die begründete Annahme, dass flüchtige Lösungsmittel (z. B. auch Ethanol und Isopropanol) verdampfen, kann evtl. eine toxikologische Bewertung entfallen.

Für in der Arzneimittelherstellung eingesetzte Hilfsstoffe sind risikobasiert toxikologische Bewertungen erforderlich.

Für therapeutische Makromoleküle und Proteine, bei denen bekannt ist, dass sie unter dem Einfluss von sehr hohen oder sehr niedrigen pH-Werten und/oder hohen Temperaturen denaturieren, ist eine toxikologische Bewertung ggf. nicht erforderlich, sofern die betrachteten Reinigungsverfahren entsprechende pH-Werte oder Temperaturen aufweisen (EU-GMP-Leitfaden Anhang 15, Ziffer 10.6.1). Eine Bewertung, dass das Reinigungsverfahren eine vollständige Denaturierung sicherstellt, ist erforderlich.

Im Falle der Auftragsherstellung hat der Hersteller u. U. nicht genügend Zugang zu den toxikologischen und pharmakologischen Daten zu einem von ihm verarbeiteten Wirkstoff, um daraus selbst einen wissenschaftlich fundierten PDE-Wert zu ermitteln bzw. von einem Toxikologen/einer Toxikologin ermitteln zu lassen. Auftraggeber sind in diesem Fall verpflichtet⁸, dem Hersteller alle erforderlichen Informationen zur Verfügung zu stellen, die die-

⁸ vgl. EMA HBEL Q&As, Question No. 5: “Contract givers should either provide a full HBEL assessment to contract manufacturers or provide the data to allow the contract manufacturer to conduct the HBEL assessment. In either

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 22 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

ser zur Wahrung seiner Verantwortung benötigt. Es empfiehlt sich, die Details dieser Verpflichtung in einem Verantwortungsabgrenzungsvertrag zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer zu regeln.

Liegen nicht für alle Rückstände einer Gruppe PDE-Werte vor, sollte eine qualifizierte Toxikologin/ein qualifizierter Toxikologe hinzugezogen werden, um die ‚worst case‘-Substanz(en) zu identifizieren und die für die Berechnung der Rückstandsgrenzwerte zu verwendende gesundheitlich unbedenkliche Dosis festzulegen.

Die für die toxikologische Priorisierung verwendete Datengrundlage hat anhand der Validierungsdokumentation nachvollziehbar zu sein. Verwendete toxikologische Gutachten sollten auf Übereinstimmung mit firmeninternen Qualitätsanforderungen geprüft werden (z. B. Qualifikation der Auditorin/des Auditors, Mindestinhalte wie Art der schädlichen Wirkungen, NOAEL-Wert, PDE-Wert, Applikationsroute, für die der PDE-Wert gilt, Wissenschaftlichkeit und Vereinbarkeit der Aussagen mit den Prinzipien des Qualitätsrisikomanagements).

5.7.4.2 Reinigbarkeit der Rückstände


Für die Bewertung der Reinigbarkeit von Rückständen sind zunächst Kenntnisse über Einflussfaktoren auf die Reinigbarkeit eines Rückstandes erforderlich. Im Rahmen eines ‚worst case‘-Ansatzes kann dann der am schlechtesten abreinigbare Rückstand definiert und dessen Beseitigung im Rahmen der Reinigungsvalidierung praktisch überprüft werden.

Validierungsläufe sollten möglichst so gestaltet werden, dass alle in der Routineproduktion potenziell ungünstigen Umstände durch die Validierung abgedeckt sind.

Die Reinigbarkeit setzt sich zusammen aus verschiedenen physikalischen und chemischen Eigenschaften eines Rückstandes, wie z. B.:

- Löslichkeit in den eingesetzten Reinigungsmitteln
- Löslichkeit in Wasser (normalerweise zumindest im ‚final rinse‘ verwendet)
- Neigung zur Verkrustung nach Antrocknung
- Benetzungsverhalten für verschiedene flüssige Reinigungsmedien
- Neigung zu (unerwünschter) Gel- oder Filmbildung
- Viskosität von nicht pulverförmigen Rückständen
- Schmelzpunkt (vs. angewandte Reinigungstemperaturen)
- Verhalten unter Scherung (z. B. das Ausmaß unerwünschter Kohäsion oder Kompaktierung)
- Adhäsionsneigung an produktberührenden Oberflächen der Produktionsausrüstung
- Oxidierbarkeit, Hydrolysierbarkeit oder anderweitig von Reinigungsmedien genutzte (bio-)chemische Zersetzbarkeit
- bei formulierten Vorprodukten wie Arzneimitteln und deren Zwischenstufen oder Reinigungsmitteln: der Einfluss der selbst toxikologisch nicht bedenklichen Komponenten auf

case the HBEL assessment, including data references and relevant experts should be available on request during inspection of the manufacturer.”

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 23 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

die Zugänglichkeit der toxikologisch relevanten Komponenten, z. B. der Wirkstoffe für die Reinigung oder der Einfluss von Hilfsstoffen in modifiziert freisetzenen Darreichungsformen, die die Lösungsgeschwindigkeit oder Löslichkeit des Wirkstoffes vermindern

„Reinigbarkeit“ bezieht sich dabei immer auf das konkrete Reinigungsverfahren und die gemäß diesem Verfahren vorgesehenen Reinigungsmechanismen. Es wird lediglich die **relative** Reinigbarkeit festgestellt, d. h. für eine Gruppe von Rückständen eine Rangfolge ermittelt und ein oder mehrere Rückstände identifiziert, die sich am schlechtesten reinigen lassen.

Es ist empfehlenswert, die Entfernung von Rückständen systematisch in Labor- und Scale-up-Versuchen zu untersuchen (→ Kap. 6.6.6). Auch sollte der Einfluss von Hilfsstoffen aus der Rückstandsformulierung/-matrix auf die Reinigbarkeit untersucht werden.

Alternativ oder zusätzlich können Literaturdaten (z. B. Löslichkeiten und pK-Werte von Rückständen), Erkenntnisse aus der Produktionshistorie (z. B. Abweichungen) und eine systematische Befragung von Mitarbeitenden zur Ermittlung der Rangfolge der Reinigbarkeit beitragen.

5.7.5 Analytische Methoden zur Rückstandsbestimmung

Im Rahmen der Reinigungsvalidierung eingesetzte Prüfmethode zur Quantifizierung von Rückständen müssen selbst zuvor validiert sein.


Das analytische Validierungsdesign sollte sich an den Vorgaben von ICH Q2(R1) „Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology“ orientieren. Folgende Besonderheiten der Rückstandsbestimmung sollten dabei mindestens berücksichtigt werden:

- Bei **Probenahmen** von produktberührenden Oberflächen (z. B. mittels „swabs“ oder „rinsing“) ist sicherzustellen, dass vorhandene Rückstände von der beprobten Oberfläche quantitativ in die Probe übergehen.

Bei der Verwendung von „swabs“ ist auf eine vollständige **Extraktion** der mit Rückstand beladenen „swabs“ zu achten. Das Probenahme- und Probenaufbereitungsverfahren sollte den Nachweis über eine reproduzierbar ausreichende Wiederfindung der Rückstände erbringen (→ Kap. 6.6.6).

- Bei der Validierung der **Spezifität** der Methode sollten auch während der Reinigung entstandene Zersetzungsprodukte des Wirkstoffes, Reinigungsmittelkomponenten, Reaktionsprodukte des Wirkstoffes mit den Reinigungsmitteln oder während der Probenaufbereitung extrahierte Bestandteile von „swabs“ u. ä. Substanzen erfasst werden.
- Die Akzeptanzkriterien für die **Nachweis- und Bestimmungsgrenzen** (LOD und LOQ) der Prüfmethode müssen aus den Akzeptanzlimits für maximal zulässige Rückstände auf produktberührenden Oberflächen abgeleitet werden.

LOD/LOQ müssen im Verhältnis zu der sich ergebenden Mindestanforderung umso niedriger sein (z. B. Faktor 10), je kritischer der betreffende Rückstand für die Gesundheit der Patientinnen/Patienten und deshalb eine zuverlässige quantitative Aussage über die Einhaltung von Grenzwerten erforderlich ist.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 24 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Wird im Rahmen der Methodenvvalidierung festgestellt, dass die vorab festgelegten Mindestanforderungen an LOD/LOQ nicht eingehalten werden, kann dies die Verwendung von dedizierter Ausrüstung oder Einwegsystemen bedeuten, weil die notwendige Reinigungsvalidierung aus analytischen Gründen nicht möglich ist.

Wenn sich die Akzeptanzlimits für die Rückstände ändern, z. B. bei Änderung der Produkte oder der Ausrüstung, ist die Eignung der analytischen Methode zu überprüfen. Ggf. wird eine Revalidierung erforderlich:

- Die Prüfung der **Linearität** ist bei den für die Rückstandsprüfung relevanten Konzentrationen durchzuführen (nahe an der Bestimmungsgrenze, am Akzeptanzlimit für den betreffenden Rückstand, an den erwarteten Rückstands-Ist-Werten, ggf. an der Grenze für die visuelle Feststellbarkeit von Rückständen).
- Akzeptanzkriterien für die Validierung der **Präzision** der Methode sollten unter dem Gesichtspunkt festgelegt werden, dass mit hinreichender Bestimmtheit festgestellt werden kann, ob ein Rückstandsgrenzwert überschritten wurde oder nicht.
- Die Prüfung der **Robustheit** des analytischen Verfahrens sollte auch eine Untersuchung zur Stabilität der Validierungsproben vom Zeitpunkt ihrer Entnahme bis zu ihrer Vermessung beinhalten.
- Die Pflicht zur Validierung gilt grundsätzlich auch für Grenzprüfungen wie die visuelle Inspektion. Die Validierung muss indes in anderer Art und Weise ausgeführt werden als in ICH Q2 (R1) beschrieben (Details → Kap. 6.1).

Es können nur solche analytischen Methoden zur Rückstandsbestimmung verwendet werden, die ausreichend leistungsfähig sind, um eine zuverlässige Aussage treffen zu können, ob ein Rückstandsgrenzwert eingehalten wurde.


Grundsätzlich sollten Methoden ausgewählt werden, die für den jeweils betrachteten Rückstand spezifisch sind. Dies gilt insbesondere für Stoffe mit hoher Toxizität, um zusätzliche Fehlerquellen für eine korrekte Quantifizierung auszuschließen.

In begründeten Ausnahmefällen, z. B. wenn eine spezifische Rückstandsprüfung nicht möglich ist, kann auf **unspezifische Methoden** (z. B. TOC, UV-Spektroskopie, Leitfähigkeit, pH-Wert, ELISAs) zurückgegriffen werden. Auch für diese Methoden muss der Nachweis ihrer Validität geführt werden. Darüber hinaus muss nachgewiesen werden, dass die festgesetzten unspezifischen Akzeptanzlimits geeignet sind, eine Korrelation zu den in Frage kommenden Einzelrückständen mindestens in der Weise herzustellen, dass es nicht zu Überschreitungen von deren PDE-Wert im Folgeprodukt kommen kann, wenn das unspezifische Akzeptanzlimit eingehalten ist.

Eine visuelle Inspektion (→ Kap. 6.1) als alleinige Prüfmethode für die Reinigungs**validierung** ist nicht ausreichend.

5.8 Freigabe von Reinigungsverfahren, Geräten, Produkten

Validierungen von Reinigungsverfahren sollten grundsätzlich erfolgreich abgeschlossen sein, bevor neue oder geänderte Reinigungsvorschriften in Kraft gesetzt, die Verwendung von Produktionsausrüstung für ein neues Produkt gestattet oder eine betroffene Fertigprodukt-Folgecharge für den Verkehr freigegeben werden.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 25 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

EU-GMP-Leitfaden Anhang 15 Ziffer 10.3 gesteht indes zu, dass der Abschluss von Reinigungsvalidierungen für einige Produkte eine gewisse Zeit in Anspruch nehmen kann.

Ein Gerät, das nach einem Verfahren gereinigt wurde, dessen Validierung noch nicht abgeschlossen ist, kann demnach dennoch für weitere Verwendungen zur Verfügung gestellt werden, wenn eine Reinigungsverifizierung nach jeder Charge die Schlussfolgerung unterstützt, dass das Gerät ausreichend gereinigt ist.

Die Ableitung solch einer Aussage aus einer Reinigungsverifizierung ist nur möglich, wenn vorliegende Ergebnisse eine Bewertung ermöglichen, inwieweit das Design der Reinigungsverifizierung geeignet ist, Auskunft über den Reinigungszustand des betreffenden Gerätes zu geben (zur Ausführung von Reinigungsverifizierungen → Kap. 7).

Werden Geräte vor Abschluss der Validierung verwendet, ergeben sich für den Reinigungsstatus neben ‚frei zur Verwendung‘ (das Reinigungsverfahren ist validiert und der Reinigungserfolg bestätigt) und ‚gesperrt‘ weitere Möglichkeiten, die zusammenfassend als ‚frei mit Einschränkung‘ bezeichnet werden können.

Der Umgang mit den verschiedenen Szenarien muss in einer SOP so geregelt sein, dass eine Arzneimittel- oder Wirkstoffcharge des Folgeproduktes nur dann für den Verkehr freigegeben wird, wenn auch alle⁹ erforderlichen Reinigungsverifizierungen ausgeführt und die Ergebnisse akzeptabel sind.

6 Durchführung der Reinigungsvalidierung

Für eine möglichst umfassende Simulation der Produktionsbedingungen muss zunächst eine Risikobeurteilung des Reinigungsverfahrens (→ Kap. 5.6) durchgeführt werden, mit dem potenziell ungünstige Einflussfaktoren identifiziert und daraufhin analysiert und bewertet werden, ob sie im Rahmen der Reinigungsvalidierung adressiert werden müssen.

6.1 Visuelle Inspektion

Die visuelle Inspektion ist eine qualitative Methode ohne Probenahme zur Feststellung, ob die produktberührenden Oberflächen eines gereinigten Gerätes sichtbare Rückstände oder anderweitiges Fremdmaterial aufweisen. Sie muss im Rahmen einer Reinigungsvalidierung in jedem Fall durchgeführt werden. Die optische Reinheit als verpflichtendes Akzeptanzkriterium ist dabei im festgelegten Rahmen zu bestätigen¹⁰. Die Inspektion kann sowohl nur mit dem bloßen Auge als auch mit Hilfsmitteln (z. B. Endoskopie von anders nicht einsichtigen produktführenden Rohren) durchgeführt werden. Naturgemäß ist die visuelle Inspektion eine Methode, mit der lediglich grobe Verunreinigungen erkannt werden können.


Visuelle Inspektionen werden durchgeführt, u. a.:

⁹ mehrere Reinigungsverifizierungen sind z. B. dann erforderlich, wenn

a) für mehrere der zur Herstellung der Charge genutzten Geräte zuvor Reinigungen durchgeführt wurden, deren Validierung noch nicht abgeschlossen ist.

b) für ein bestimmtes Gerät mehrere Reinigungsverfahren (z. B. ein eigenes für ausgebaute Kleinteile) genutzt werden.

¹⁰ vgl. EU-GMP-Leitfaden Anhang 15, Ziffer 10.2

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 26 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- für Geräte zur Freigabe im Routine-Produktionsbetrieb (sofern möglich) oder im Rahmen der Reinigungsvalidierung und Reinigungsverifizierung (→ Kap. 7)
- im Labor, im Rahmen von sogenannten ‚spiking studies‘ zur Ermittlung des ‚limits of detection‘ der in der Reinigungsvalidierung angewandten visuellen Inspektionsmethode

Die Leistungsfähigkeit der visuellen Inspektion ist von einer ganzen Reihe von Faktoren abhängig, z. B.:

- dem Sehvermögen und dem Inspektionsverhalten der/des Inspizierenden
- der Art des Rückstandes
- dem Grad der Demontage des gereinigten Gerätes für die Sichtprüfung
- dem Werkstoff, aus dem eine produktberührende Oberfläche besteht
- der Beschaffenheit (z. B. Rauigkeit, Farbe, Glanz) dieser Oberfläche
- der Lichtstärke, dem Abstand und Blickwinkel auf die Oberfläche
- den verwendeten Hilfsmitteln (z. B. Lampen, Spiegel)

Je nach Verwendungszweck und damit verbundenem Risiko der visuellen Inspektion variiert der Aufwand sowohl für die Bestimmung ihres Detektionsvermögens als auch für die Schulung des ausführenden Personals.


Ermittlung der zuverlässig visuell erkennbaren Rückstandsmenge:

Insbesondere, wenn die visuelle Inspektion im Rahmen einer Reinigungsverifizierung als Methode zur Rückstandsprüfung eingesetzt werden soll, muss zunächst ermittelt werden, in welcher Größenordnung (in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) Rückstände noch zuverlässig erkannt werden.

Ggf. ist es erforderlich, dem Personal präparierte Werkstücke mit definierten Mengen einer Prüfverschmutzung unter möglichst realitätsnahen Bedingungen zur visuellen Inspektion vorzulegen und auf Basis dieser Ergebnisse die Sichtbarkeitsgrenze zu definieren.

Entsprechende ‚spiking‘-Studien können unter Berücksichtigung/Beachtung der folgenden Hinweise durchgeführt werden:

- Ersatzwerkstücke gleichen Materials und Oberflächenstruktur wie in der Produktionsausrüstung verwenden
- verschiedene definierte Wirkstoffmengen dosieren und trocknen lassen
- unabhängige visuelle Begutachtung durch speziell geschulte Personen (mind. drei Personen)
- detaillierte Beschreibung des Vorgehens in einem QS-Dokument (SOP)
- Versuche für jeden zu beprobenden Werkstoff (Edelstahl, Glas, Kunststoffe) bzw. jede Oberflächenstruktur (matt, poliert)
- begründete Gruppenbildung
- periodische Wiederholungen/Überprüfungen (Änderung der Oberflächenbeschaffenheit und Rückstandserkennung über die Zeit)
- Nachweis der Robustheit der Methode (Berücksichtigung ungünstiger Bedingungen in der Routineproduktion)

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 27 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Diese Studien sollen unter möglichst vergleichbaren Bedingungen erfolgen.

Es gibt eine Reihe von Veröffentlichungen zu ‚visual residue limits‘ (VRLs), die je nach experimentellen Bedingungen zu Schwellenwerten zwischen 0,1 und 10 µg/cm² gekommen sind. Die Ergebnisse dieser Studien sind, wie bereits ausgeführt, nicht auf andere Bedingungen übertragbar und können daher eine eigene Studie in der Regel nicht ersetzen.

Ist jedoch die im Hinblick auf Einhaltung von PDE-Werten benötigte Sichtbarkeitsschwelle deutlich höher als literaturbekannt (z. B. > 100 µg/cm²) und gibt es keine besonderen Erschwernisse für die visuelle Inspektion (schlechte Lichtverhältnisse, geringer Kontrast zwischen Geräteoberfläche und Rückstand o. ä.), kann unter Umständen (positives Ergebnis einer Risikobeurteilung) auf eine ‚spiking‘-Studie zur Ermittlung der tatsächlichen Sichtbarkeitsschwelle verzichtet werden.

Für alle oben genannten Anwendungen der visuellen Inspektion müssen die sie durchführenden Personen zuvor geschult werden. Der Umfang der Schulung sowie Art und Häufigkeit der Erfolgskontrollen müssen risikobasiert festgelegt werden.

Die Schulung für ‚spiking‘-Studien (unter Verwendung von Coupons → Kap. 6.6.6) sollte getrennt von der Schulung für die visuelle Inspektion von gereinigten Geräten im Rahmen der Reinigungsvalidierung erfolgen.

Die Notwendigkeit und Häufigkeit von Augenuntersuchungen des Personals sollte ebenfalls in Abhängigkeit des Risikos von Fehlentscheidungen bei der visuellen Inspektion festgelegt werden.

Für die visuelle Inspektion der Ausrüstung sollten detaillierte Checklisten, ggf. ergänzt mit Fotos der zu inspizierenden Stellen, sowie Vorgaben zu einer ggf. erforderlichen Demontage der Ausrüstung und zu Inspektionshilfsmitteln vorliegen.

6.2 Auswahl der zu reinigenden Geräte und Reinigungsverfahren


Normalerweise werden Reinigungsvalidierungen für jedes Gerät und jedes Reinigungsverfahren separat durchgeführt. Zu den Möglichkeiten von Gruppenbildung und ‚bracketing‘ wird auf → Kap. 5.5 verwiesen.

Sind Geräte komplett **identisch**, kann jedes beliebige Gerät für einen Validierungslauf eingesetzt werden.

Werden baugleiche Geräte mit unterschiedlichem Anschaffungszeitpunkt/unterschiedlicher Nutzungsdauer zusammengefasst, sollte u. a. auf mögliche Unterschiede in der Beschaffenheit (Rauigkeit) der produktberührenden Oberflächen eingegangen werden.

Sind Geräte nicht komplett identisch, aber **ähnlich** (z. B. Lagertanks gleicher Größe und Gestalt, aber mit unterschiedlicher Ausstattung – mit und ohne Rührwerk oder Tauchrohr, Anzahl und Form von Leitblechen usw.), kann ein ‚worst case‘ – Ansatz in Betracht kommen, bei dem das hinsichtlich der Reinigung komplexeste Gerät für die praktische Durchführung der Validierung eingesetzt wird.

Die Gruppierung von Geräten kann insbesondere bei **Kleinteilen** von Bedeutung sein (kleine Geräte; kleinere Bauteile von Geräten, die ausgebaut und getrennt gereinigt werden; Gebrauchsgegenstände, die mit dem Produkt in Berührung kommen wie etwa Schaufeln, Schalen, Gefäße für Flüssigkeiten).

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 28 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

6.3 Ermittlung der kritischen Stellen im Gerät

Die Reinigbarkeit von Geräten ist grundsätzlich Gegenstand der Anlagenqualifizierung. Im Rahmen einer Reinigungsvalidierung können Erkenntnisse aus der Qualifizierung für die Festlegung von Probenahmeorten herangezogen werden, sind aber für diesen Zweck oft nicht hinreichend, weil:

- abhängig vom Reinigungsverfahren unterschiedliche schwierig zu reinigende Stellen identifiziert werden können.
- die Reinigbarkeit nur eines von mehreren Entscheidungskriterien ist. Weitere sind z. B. Stellen,
 - an denen prozessbedingt ein erhöhtes Risiko von Produktaufbau oder mikrobieller Kontamination besteht.
 - die für automatische Reinigungsvorrichtungen (z. B. Sprühkugeln) schwer zu erreichen sind (z. B. Behälterdome).
 - die besonders empfindlich bezüglich eines unzureichenden Abflusses der (belasteten) Reinigungsflüssigkeiten sind.
 - die im Routinebetrieb nicht für eine visuelle Inspektion zugänglich sind.

Für eine risikobasierte Auswahl der Probenahmeorte wird daher in der Regel eine spezifisch auf das Reinigungsverfahren bezogene Festlegung der kritischen Stellen erforderlich sein. Die Probenahmeorte können sich je nach Art der Kontamination (z. B. Wirkstoffe, Reinigungsmittel, mikrobielle Rückstände) unterscheiden.

Im Hinblick auf die Reinigbarkeit sollte dabei das Augenmerk auf die klassischen Aspekte (Zugänglichkeit produktberührender Oberflächen für die Reinigung, potenzielle Spalten oder Toträume, Oberflächenbeschaffenheiten usw.) gerichtet sein.

Für einfache Utensilien, wie z. B. hygienisch gut gestaltete Schalen oder Schaufeln, sind Probenahmestellen festzulegen, die repräsentativ für die gesamte produktberührende Oberfläche des betreffenden Gegenstandes sind.

6.4 Auswahl der betrachteten Vorprodukte/Rückstände


Grundsätzlich sollte die Reinigungsvalidierung auf die Beseitigung von Rückständen abstellen, die für die Gesundheit der Patientinnen und Patienten eine Gefahr darstellen, sei es wegen ihrer Toxizität oder wegen des Verbleibs größerer Rückstandsmengen im Gerät oder durch schlechte Reinigbarkeit.

Einen Sonderfall stellen mikrobielle Rückstände dar, die nach der Reinigung im Laufe der Lagerung eines gereinigten Gerätes noch größer werden können und deren Pathogenität nicht vorhersagbar ist.

Der Fokus wird in der Regel auf dem Risiko liegen, dass nach einer Gerätereinigung ein auf dem gleichen Gerät hergestelltes Folgeprodukt (Arzneimittel oder Wirkstoff) mit pharmakologisch aktiven Wirkstoffen aus dem Vorprodukt verunreinigt ist.

Neben Wirkstoffen können z. B. folgende Rückstände nach einer Reinigung qualitäts-/gesundheitsgefährdende Verunreinigungen von Folgeprodukten darstellen:

- andere aktive Bestandteile des Vorproduktes, z. B. Konservierungsmittel, Antioxidantien

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 29 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- im Vorprodukt (Arzneimittel) enthaltene spezielle Hilfsstoffe mit ungewöhnlichem toxikologischem Profil oder stark färbenden Eigenschaften
- Einsatzstoffe und Zwischenprodukte der Wirkstoffsynthese
- Komponenten von eingesetzten Reinigungsmitteln
- Zersetzungsprodukte des Wirkstoffes, die während der (oft thermisch und chemisch belastenden) Reinigung entstehen
- chemische Reaktionsprodukte von Vorprodukt- und Reinigungsmittelkomponenten
- während der Herstellung oder der anschließenden Reinigung verwendete Lösungsmittel
- während der (Wirkstoff-)Herstellung verwendete Prozesshilfen (z. B. Katalysatoren)
- für die Geräte verwendete Betriebsstoffe (z. B. Schmiermittel)
- mikrobielle Verunreinigungen (auch Endotoxine)

Bei der Bewertung sollte auch die Art der in Frage kommenden Folgeprodukte berücksichtigt werden.

Zum Beispiel wird die Notwendigkeit, die Validität des Reinigungsverfahrens bezüglich seiner Fähigkeit zu überprüfen, **Endotoxin**-Rückstände zu beseitigen, von der Darreichungsform bzw. Applikationsroute (parenteral, oral usw.) der Folgeprodukte abhängen.

In gleicher Weise gibt es unterschiedliche Notwendigkeiten, **mikrobielle Rückstände** in die Validierung einzubeziehen, je nachdem wie groß das Risiko von Keimwachstum in den Folgeprodukten ist.


Die Priorisierung der potenziell kritischen Rückstände erfolgt nach Toxizität (→ Kap. 5.7.4.1) und Reinigbarkeit (→ Kap. 5.7.4.2).

Gemäß EU-GMP-Leitfaden Anhang 15 Ziffer 10.1 ist es zulässig, alternativ zur Verwendung von ‚worst case‘-Rückständen die Reinigungsvalidierung mit **Produkten** durchzuführen, die in der Routineherstellung nicht verarbeitet werden. Diese Option kann attraktiv sein, wenn z. B. das betreffende Material toxikologisch unbedenklicher und/oder nicht so teuer wie die eigentliche ‚worst case‘-Substanz ist. Voraussetzung ist der Nachweis, dass die Reinigbarkeit dieses Produktes in jeder Hinsicht schlechter als die Reinigbarkeit aller in der Routine vorkommenden Rückstände ist.

6.5 Auswahl der Folgeprodukte

Das Ausmaß der Gefährdung der Patientinnen/Patienten durch eine Verunreinigung eines Produktes, das nach einer unzureichenden Reinigung im gleichen Gerät hergestellt wurde, ist auch vom Folgeprodukt selbst abhängig. Die Gesundheitsgefährdung ist unter sonst gleichen Bedingungen umso größer,

- je mehr Einzeldosen pro Tag von dem Folgeprodukt eingenommen werden.
- je größer die Masse einer Einzeldosis des Folgeproduktes ist.
- je kleiner die Produktionschargengröße des Folgeproduktes (und dadurch höhere Konzentration der Verunreinigung im Folgeprodukt) ist.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 30 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Zur Festlegung allgemeingültiger Akzeptanzlimits sollte das Folgeprodukt mit der ungünstigsten Kombination der drei genannten Parameter identifiziert werden.

Die notwendigen Informationen können aus folgenden Quellen beschafft werden:

- maximale Anzahl Einzeldosen → siehe Gebrauchs- bzw. Fachinformation
- Masse einer Einzeldosis und kleinsten Chargengröße → siehe Produktionsbetrieb
- produktberührende Geräteoberfläche → siehe technische Datenblätter oder durch Ausmessen der Flächen
- Applikationsrouten¹¹ → siehe Gebrauchs- oder Fachinformation

Aus der Gesamtheit dieser Angaben lässt sich dann idealerweise ein ‚worst case‘-Folgeprodukt bestimmen. Dessen Daten werden dann bei der Berechnung von Akzeptanzlimits für maximal zulässige Rückstandsmengen zugrunde gelegt (→ Kap. 6.7).

6.6 Auswahl des Probenahmeverfahrens

6.6.1 Allgemeines

Der Erfolg eines Reinigungsprozesses ist durch die Beprobung produktberührender Oberflächen zu überprüfen.

Für alle verwendeten Beprobungsverfahren muss gewährleistet sein, dass Rückstände auf den verschiedenen Arten von beprobten Geräteoberflächen möglichst quantitativ in die Probe übergehen und dass Wiederfindungsraten (→ Kap. 6.6.6) nur in einem vorher festgelegten Ausmaß schwanken.

Die am häufigsten angewandten Verfahren zur Beprobung von produktberührenden Oberflächen sind das ‚swabbing‘ (Wischtest → Kap. 6.6.2) und das ‚rinsing‘ (Spültest, → Kap. 6.6.3).


Für chemische Rückstände kann es je nach Gerätedesign erforderlich sein, eine Kombination von Probenahmemethoden einzusetzen, um die Schwächen einzelner Methoden zu kompensieren.

6.6.2 ‚Swabbing‘ (Wischtest)

Das ‚swabbing‘ ist eine Probenahmemethode, mit der die Proben an als kritisch erkannten Geräteoberflächen (→ Kap. 6.3) direkt abgenommen werden können und damit eine Beurteilung des Reinigungserfolges an diesen Stellen möglich ist.

Beim ‚swabbing‘ werden nach der Reinigung eines Gerätes bestimmte produktberührende Stellen festgelegter Größe (z. B. 10 cm x 10 cm oder 5 cm x 5 cm) mit Hilfe eines Tupfers (‚swab‘) in definierter Weise abgerieben (mit einem Lösungsmittel befeuchtet oder trocken, einheitliches Bewegungsmuster, einheitlicher Andruck). Der ‚swab‘ wird anschließend in ein

¹¹ Ist z. B. das Vorprodukt eine zur Inhalation bestimmte Kapsel mit niedriger systemischer Bioverfügbarkeit, und wird hingegen das Folgeprodukt (ebenfalls eine Kapsel) peroral appliziert, ist für den Rückstand nicht der PDE-Wert für die Inhalation, sondern der u. U. wesentlich höhere orale PDE-Wert für die Berechnung der maximal zulässigen Rückstandsmenge zugrunde zu legen.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 31 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Gefäß mit einem geeigneten Extraktionsmittel überführt und der gelöste Rückstand direkt oder nach weiterer Probenaufbereitung zur Rückstandsbestimmung verwendet.


Die **Vorteile** des ‚swab‘-Verfahrens liegen darin, dass:

- besonders interessierende, schwer zu reinigende und anderweitig als kritisch erkannte Stellen (→ Kap. 6.3) direkt erfasst werden können
- durch die mechanische Wirkung des Abriebvorganges auch stark an der Oberfläche haftende, schwer benetzbare Rückstände abgelöst werden
- es praktisch universell für alle Arten von chemischen Rückständen und (in sterilisierter Form) für mikrobielle Rückstände verwendet werden kann
- das benötigte Extraktionsvolumen und damit die Anforderungen an das Analysenverfahren bzgl. seiner Quantifizierungsgrenze vergleichsweise klein gehalten werden kann
- das verwendete Lösungsmittel angepasst werden kann an
 - die Benetzungs- und Lösungseigenschaften des Rückstandes
 - die chemische Kompatibilität der beprobten Oberflächen

Folgende Beschränkungen und **Nachteile** des ‚swab‘-Verfahrens sind zu berücksichtigen:

- ‚Swabbing‘ ist nur anwendbar, wenn die kritischen produktberührenden Oberflächen leicht zugänglich sind (ungeeignet bei Schläuchen, Rohren oder Geräten mit kleinen Öffnungen).
- Die kritischen Stellen müssen überdies eine weitgehend glatte, wenig verwinkelte und in ihrer Größe definierbare Oberfläche aufweisen (keine komplizierten Einbauten wie z. B. bei einer Luftstrahlmühle, keine Filter, keine Membranen usw.).
- Bei Geräten mit sehr großer produktberührender Oberfläche kann die Aussagekraft von ‚swabs‘, die unvermeidlich nur einen kleinen Bruchteil dieser Oberfläche erfassen, beschränkt sein. Das Risiko insbesondere von falsch negativen Befunden ist erhöht.
- Das ‚swab‘-Verfahren ist u. U. auch nicht geeignet, wenn es sich bei den Rückständen um Hochrisikostoffe handelt, die aus Arbeitssicherheitsgründen nicht offen gehandhabt werden dürfen.
- In jedem Fall ist nach einer ‚swab‘-Beprobung eine Nachreinigung des betreffenden Gerätes erforderlich.
- Die **Reproduzierbarkeit** des Verfahrens ist stark von der manuellen Ausführung des Abreibvorgangs und der genauen Beschreibung der zu beprobenden Oberflächen abhängig. Es muss deshalb detailliert in einer Verfahrensanweisung dargestellt sein und Probenehmer bedürfen einer speziellen Schulung und regelmäßiger Qualifizierung inkl. Überprüfung der Wiederfindung, um eine reproduzierbare Ausführung zu gewährleisten.

Vor dem Hintergrund der Abhängigkeit der Wiederfindung von der individuellen Arbeitstechnik (z. B. Stärke des Andrucks beim Wischen) sollte bei Wiederfindungsstudien zu einer Wischmethode jede Probenuntersuchung zumindest dreifach durchgeführt und die eigentlichen Probenahmen idealerweise durch mehrere Personen durchgeführt werden.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 32 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Die zu verwendenden ‚swabs‘ müssen aus gleichem Grund eindeutig definiert und ihre Eignung nachgewiesen sein (Materialien, Maße, mechanische Eigenschaften wie Biegeelastizität u. a.). Sie dürfen keine extrahierbaren Bestandteile enthalten, die die Rückstandsbestimmung beeinflussen könnten, und sie dürfen keine Fasern abgeben.

6.6.3 ‚Rinsing‘ (Spültest)

Beim ‚rinsing‘ erfolgt die Probenahme einer produktberührenden Oberfläche der Produktionsausrüstung durch Spülen der Anlage mit einem zur Ablösung der Rückstände geeigneten Lösungsmittel. Für das ‚rinsing‘ muss der Beweis erbracht werden, dass der Rückstandsgehalt der Proben mit dem Reinigungszustand des beprobten Gerätes korreliert. Unter anderem ist eine Prüfung des ungereinigten Gerätes erforderlich, die belegt, dass das ‚rinsing‘ eine geeignete Methode ist.

Für die Verwendung des ‚rinsing‘ sollten z. B. folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- das Gerätedesign (Wie wahrscheinlich ist es, dass bestimmte Stellen nicht durch die Spüllösung erreicht werden?)
- die physikochemischen Eigenschaften der potenziellen Rückstände (Wie wahrscheinlich ist es, dass sie nicht durch das zur Spülung verwendete Lösungsmittel aufgelöst werden?)

Beim ‚rinsing‘ werden **verschiedene Arten** der Probenahme unterschieden:

- ‚final rinse‘:

Die Probe wird aus dem letzten Spülwasser des Reinigungszyklus gezogen. Voraussetzung ist eine definierte Menge Wasser, um aus der gemessenen Konzentration des Rückstandes auf den Gesamtübertrag schließen zu können. Es sind keine zusätzlichen Mengen Spülflüssigkeit notwendig. Die sofortige Wiederverwendung des Gerätes ist möglich.

- ‚post-final rinse‘:


Nach der kompletten Reinigung einschließlich des ‚final rinse‘ wird eine weitere Spülung der Anlage durchgeführt. Die Verwendung eines besser auf die Eigenschaften der Rückstände abgestimmten Lösungsmittels ist möglich. Es werden diejenigen Rückstände gemessen, die nach vollständigem Abschluss der Reinigung noch verblieben sind. Zu beachten sind der Mehraufwand und die ggf. wiederholte Reinigung.

- Dampfkondensatmethode:

Die Anlage wird mit Dampf beaufschlagt und aus dem gesammelten Kondensat eine Probe entnommen.

Von den verschiedenen möglichen Arten der Probengewinnung abgesehen, hat das ‚rinsing‘ folgende **Vorteile**:

- Es kann eine vergleichsweise große produktberührende Oberfläche eines Gerätes beprobt werden.
- Es können Stellen (mit)beprobt werden, die anderweitig im Routinebetrieb nicht zugänglich sind.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 33 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Es wird die gesamte produktberührende Oberfläche des Gerätes benetzt. Eine einzige Probe repräsentiert die gesamte Menge Rückstand, die von der Oberfläche entfernt wurde.
- Die Ausführung des Probenahmeverfahrens ist weniger personenabhängig und damit nicht so schulungsintensiv.
- Es besteht die Option, die Rückstandsmessung online durchzuführen.
- Es können alle Arten von chemischen und mikrobiellen Rückständen erfasst werden.

Folgende **Begrenzungen und Nachteile** des ‚rinse‘-Verfahrens sind bei der Auswahl des Probenahmeverfahrens zu berücksichtigen:

- Es lassen sich nur Rückstände erfassen, die in der Spülflüssigkeit löslich sind.
- Es muss zwingend vorausgesetzt werden, kann aber schwierig zu belegen sein, dass die Spülflüssigkeit alle produktberührenden Oberflächen erreicht.
- Durch den starken Verdünnungseffekt großer Spülflüssigkeitsvolumina können Rückstände ggf. nicht mehr detektiert werden.
- Das Verfahren lässt keine Erkenntnisse zu, von welcher Stelle im Gerät anfallende Rückstände stammen. Örtlich starke Verschmutzungen werden u. U. so weit verdünnt, dass sie als solche nicht mehr wahrgenommen werden.
- Proben sind anfällig für externe Verunreinigungen (z. B. am Entnahmestutzen).

Es existieren Probenahmeverfahren, die als Spezialfälle des ‚rinsing‘ angesehen werden können.


Insbesondere für Kleingeräte und kleine ausgebaute Komponenten (z. B. Matrizen von Tablettenpressen) kommt auch die **direkte Extraktion** in Betracht. Dabei wird das Gerät unter definierten Bedingungen in eine definierte Menge Extraktionsflüssigkeit getaucht und ggf. der Extraktionsvorgang z. B. mittels Ultraschall-Behandlung verstärkt. Anschließend werden die in die Extraktionsflüssigkeit übergegangenen Rückstände gemessen.

Für Geräte oder Komponenten mit (schmalen) Öffnungen (z. B. Füllnadeln, Schläuche) kann auch eine **Durchflussmethode** angewandt werden. Dabei wird eine definierte Menge Extraktionsflüssigkeit durch das produktberührende Lumen gepumpt (ggf. mehrfach), am Auslauf aufgefangen, ggf. homogenisiert und anschließend auf Rückstände geprüft.

6.6.4 Alternative Verfahren

Alternative Verfahren – mit oder ohne Beprobung – sind zulässig, wenn ihre Eignung (ggf. in Verbindung mit der angewandten analytischen Bestimmungsmethode) nachgewiesen wird.

Es ist z. B. möglich, nach Reinigung eines Gerätes eine **Placebo-Charge** in gleicher Weise wie das eigentliche Folgeprodukt zu verarbeiten und die erhaltene Placebo-Zubereitung auf Rückstände zu prüfen. Dieses Verfahren kann z. B. nach der Herstellung von stark fetten halbfesten Darreichungsformen sinnvoll sein.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 34 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

In einfachster Form wird es auch in der Biotechnologie angewandt (sogenannte ‚blank runs‘), wobei der verwendete und gereinigte Reaktor lediglich mit Wasser gefüllt, das Wasser unter ähnlichen Bedingungen (Temperatur, Dauer etc.) wie in der normalen Herstellung prozessiert und anschließend auf die Anwesenheit von Rückständen geprüft wird.

Es sind auch grundsätzlich Rückstandsbestimmungen zulässig, bei denen gar **keine Probenahme** erfolgt, sondern die an der Geräteoberfläche verbliebenen Rückstände lediglich kontaktlos gescannt und mittels spektroskopischer Sensoren identifiziert und quantifiziert werden. Auch diese Verfahren haben ihre Grenzen (z. B. bei hoher Schichtdicke von Rückständen).

Hierzu zählt auch die **visuelle Inspektion** (→ Kap. 6.1).

6.6.5 Probenahmeverfahren für mikrobielle Rückstände

Grundsätzlich können sowohl die bereits genannten Verfahren (‚swab‘, ‚rinse‘) als auch Abklatschplatten (für nicht plane Oberflächen ggf. auch flexible Agarfolien) zur Beprobung von inneren Geräteoberflächen verwendet werden. Voraussetzung ist in allen Fällen, dass eingesetzte Materialien und Behältnisse selbst steril (z. B. Wasser für Injektionszwecke) bzw. ausreichend keimarm sind, um möglichst weitgehend eine aseptische Arbeitsweise zu gewährleisten und so Fremdverkeimungen der Proben auszuschließen.

Soweit die Auswahl des Verfahrens nicht ohnehin durch das Gerätedesign vorgegeben ist, gilt auch hier, dass im Hinblick auf die Reinigung kritische Oberflächen besonders erfasst werden sollten und das Probenahmeverfahren nachgewiesen ausreichende und weitgehend reproduzierbare Wiederfindungsraten gewährleisten muss.


6.6.6 Prüfung der Wiederfindung

Im Zusammenhang mit der Reinigungsvalidierung und -verifizierung wird mit der Wiederfindungsrate die Fähigkeit der Kombination von Probenahme- und Bestimmungsmethode bezeichnet, einen auf einer inneren Geräteoberfläche befindlichen Rückstand quantitativ zu erfassen.

Wiederfindungsraten werden im Rahmen von Laborstudien ermittelt, bei denen auf kleine Werkstücke (‚Coupons‘) aus dem gleichen Material und mit ähnlicher Beschaffenheit (z. B. Oberflächenrauigkeit) wie die eigentliche Probenahmestelle eine definierte Menge Prüfverschmutzung aufgebracht, das vorgeschriebene Probenahmeverfahren auf die so präparierte Fläche angewandt, nachfolgend die Rückstandsmenge gemessen und ins Verhältnis zur ursprünglich aufgetragenen Menge gesetzt wird.

Studien zur Wiederfindung können im Rahmen der Validierung der analytischen Methode zur Rückstandsbestimmung (→ Kap. 5.7.5) oder unabhängig davon durchgeführt werden.

Wiederfindungsraten in der Größenordnung von 100 % sind selten. Häufig wird es daher erforderlich sein, das Ergebnis einer Rückstandsbestimmung mit einem Korrekturfaktor zu versehen, um auf die Rückstandsmenge zu schließen, die sich tatsächlich an der Probenahmestelle befunden hat.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 35 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Gemäß WHO GMP-Richtlinien¹² gelten Wiederfindungsraten > 80 % als ‚gut‘, > 50 % als ‚vernünftig‘ und < 50 % als ‚fraglich‘.

Auch eine niedrige Wiederfindungsrate kann akzeptabel sein, wenn sie in engen Grenzen reproduzierbar und der angewandte Korrekturfaktor hinreichend zuverlässig ist.

Was in diesem Sinne ‚hinreichend‘ ist, hängt unter anderem von der Art des betrachteten Rückstandes und des Risikos einer falsch zu niedrig berechneten Menge für die Gesundheit der Patientinnen/Patienten ab und muss individuell unter Berücksichtigung von QRM-Prinzipien festgelegt werden.

Experimentelle Bedingungen für die Laborstudien haben **repräsentativ** für die realen Probenahmen zu sein.

Wiederfindungsraten sind für alle Arten von Oberflächen zu bestimmen, die während der Reinigungsvalidierung oder -verifizierung beprobt werden. Eine sachlich begründete Gruppierung von Oberflächenwerkstoffen (z. B. verschiedene Edelstähle, verschiedene Kunststoffe) ist grundsätzlich möglich.

Bei der Durchführung von Wiederfindungsstudien sollen die auf die Prüfkörper aufgetragenen Rückstandskonzentrationen [in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$] so klein sein, dass Ergebnisse in Höhe des Akzeptanzlimits erwartet werden.

Wiederfindungsstudien zu mikrobiellen und zu Endotoxin-Rückständen sind nicht erforderlich. Die damit verbundenen technischen Schwierigkeiten lassen sich nach gegenwärtigem Stand der Technik nicht ausreichend lösen, um sinnvolle Ergebnisse zu erzielen.

6.7 Festlegung der Akzeptanzkriterien für maximal zulässige Rückstandsmengen

6.7.1 Akzeptanzlimits für chemische Rückstände von Wirkstoffen, deren Abbauprodukten und Reinigungsmitteln¹³

Je nach Anzahl der Reinigungsvalidierungsläufe kann es erforderlich sein, neben einer maximal zulässigen Rückstandsmenge auch die **Streuung** der Rückstandsmengen von Charge zu Charge zu bewerten.


Für das Folgende wird unterstellt, dass für eine geplante Reinigungsvalidierung die PDE-Werte aller in Frage kommenden Rückstände bereits ermittelt worden sind und für den Fall, dass eine Gruppenbildung vorgesehen ist, sowohl ein ‚worst case‘-Rückstand (→ Kap. 6.4) als auch ein ‚worst case‘-Folgeprodukt (→ Kap. 6.5) identifiziert worden sind.

Grundsätzlich gibt es mehrere Wege zur Berechnung des Akzeptanzlimits und verschiedene Formen für die Angabe der Akzeptanzkriterien, z. B.:

- Konzentration des Rückstandes im Folgeprodukt (z. B. in $\mu\text{g}/\text{g}$, $\mu\text{g}/\text{ml}$ oder $\mu\text{g}/\text{Einzeldosis}$)
oder
- Gesamtrückstandsmasse auf dem Gerät vor dessen nächster Verwendung (z. B. in g)

¹² WHO Technical Report Series 1019 (2019), Annex 3, Appendix 3, ‚Cleaning Validation‘, Die in Ziffer 9.9 gemachte Aussage bezieht sich spezifisch auf ‚Rinse‘-Proben, lässt sich aber als Anhaltspunkt verallgemeinern.

¹³ siehe auch → Kap. 5.7.4.1

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 36 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

oder

- Rückstandsmasse pro produktberührende Oberfläche (z. B. in µg/cm²)

Die Angabe der Chargengröße von Folgeprodukten kann sowohl als Gesamtmasse (in kg) als auch in Stückzahl Einzeldosen erfolgen.

Die maximale Rückstandsmenge pro Tagesdosis im Folgeprodukt ergibt sich bei einer ‚worst case‘-Betrachtung aus:

$$x = \frac{PDE}{MDD}$$

- x maximale Rückstandsmenge im Folgeprodukt
PDE Permitted Daily Exposure des Rückstands [mg/Tag]
MDD Maximale Tagesdosis des Folgeproduktes [mg]

Zur Bestimmung der Gesamtmenge an Rückstand [in mg oder g], die sich nach einer Reinigung noch im Gerät befinden kann, wird der MAC oder MACO¹⁴ („maximum acceptable carryover“, maximal zulässiger Rückstand - MZR) berechnet:

$$MACO = \frac{PDE * mBS}{MDD}$$

- MACO maximal zulässiger Rückstand
mBS kleinste Chargengröße des Folgeproduktes [mg]

Der MACO ins Verhältnis gesetzt zu der Geräteoberfläche, die mit dem Produkt in Berührung kommt, ergibt eine maximal zulässige Konzentrationsangabe ausgedrückt in µg pro cm²:

$$\text{zulässig Konz. } \left[\frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2} \right] = \frac{MACO}{TCS}$$

- TCS Kontaktoberfläche [cm²]

Hier wird zunächst der einfache Fall unterstellt, dass die produktberührende Oberfläche für das Vor- und Folgeprodukt identisch ist.


Multipliziert mit der Fläche, die mit einem ‚swab‘ beprobt wird (z. B. 100 cm² oder 25 cm²) ergibt sich die maximal zulässige Menge Rückstand pro ‚swab‘.

Berechnung des Grenzwertes für den Swabtest:

$$\text{Grenzwert} = \frac{PDE * BS * TS * RF}{MDD * TCS}$$

- BS Chargengröße des Folgeproduktes [mg]
TS Testoberfläche [cm²]

¹⁴ In neuerer Literatur wird der MAC(O) auch als MSC („maximum safe carryover“) bezeichnet.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 37 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

RF Wiederfindungsfaktor

Wird der MACO hingegen ins Verhältnis gesetzt zu der definierten Menge Spülflüssigkeit, mit der eine Rinse-Probe gewonnen wird, ergibt sich die maximal zulässige Rückstandskonzentration in µg pro ml.

Berechnung des Grenzwertes für den Rinsetest¹⁵:

$$\text{Grenzwert} \left[\frac{mg}{l} \right] = \frac{MACO}{V}$$

V Volumen des Lösungsmittels des Rinse [l]

In beiden Fällen (,swab' und ,rinse') ist jeweils an allen Probenahmestellen der Grenzwert einzuhalten.

Entscheidend ist, dass die über alle zur Herstellung eines Arzneimittels verwendeten Geräte (Bulkherstellung und Primärverpackung) akkumulierte Rückstandsmenge den MACO nicht überschreiten darf.

Werden Human- und Tierarzneimittel auf der gleichen Produktionsausrüstung verarbeitet, sind ggf. spezies-abhängige PDE-Werte und Körpergewichte zu berücksichtigen.

Auch für Geräte mit lediglich indirekt produktberührenden Oberflächen (→ Kap. 11.1) sind ggf. spezielle Festlegungen zu treffen.

Im Rahmen der Inspektion der Reinigungsvalidierung ist zu überprüfen, ob etablierte Akzeptanzlimits plausibel und vollständig auf wissenschaftlicher Grundlage und auf realen Daten basierend hergeleitet wurden.

6.7.2 Akzeptanzlimits für mikrobielle Rückstände


Für nichtsterile Folgeprodukte (auch solche, die zur Weiterverarbeitung von sterilen Arzneimitteln verwendet werden) ist zu gewährleisten, dass die Einhaltung von deren Spezifikationen für die mikrobielle Reinheit¹⁶ nicht durch unzureichende vorherige Reinigung der zu seiner Herstellung verwendeten Produktionsausrüstung in Frage gestellt wird.

Von der Festlegung von mikrobiellen Akzeptanzlimits kann u. U. ganz abgesehen werden, wenn eine Risikobetrachtung (z. B. Eignung der Reinigungsparameter zur Keimreduktion, Wahrscheinlichkeit des Keimwachstums im Folgeprodukt) ergibt, dass das mikrobielle Kontaminationsrisiko für Folgeprodukte vernachlässigbar ist.

Eine getrennte Betrachtung von pathogenen Keimen in der Reinigungsvalidierung erscheint in jedem Fall **nicht** sinnvoll, da sich die Fähigkeit eines Reinigungsverfahrens, unter Produktionsbedingungen spezifische Mikroorganismen zu beseitigen, kaum verifizieren lässt.

¹⁵ APIC Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants; Punkt 4.2.6 (September 2016)

¹⁶ TAMC (total aerobic microbial count) und TYMC (total combined yeasts and mould count); ausgedrückt in KBE (koloniebildende Einheiten) pro g oder ml; Abwesenheit von Pathogenen

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 38 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Als ‚worst case‘-Folgeprodukt einer Produktgruppe für mikrobielle Rückstände gilt das Produkt mit der Kombination aus schärfster mikrobieller Reinheitsspezifikation und kleinster Chargengröße.

Folgende spezielle Betrachtungen müssen bei der Festlegung von mikrobiellen Akzeptanzlimits angestellt werden:

- Beitrag der Ausgangsmaterialien und Herstellungsprozess des Folgeproduktes zur Gesamtkeimzahl
- Erhöhung der Gesamtkeimzahl auf einer Geräteoberfläche während der Lagerung („clean hold time“)
- Einfluss auf die ggf. nachfolgende Sterilisation oder Desinfektion

Ob die Nutzung von Korrekturfaktoren bei der Berechnung des Akzeptanzlimits erforderlich ist, ist im Einzelfall zu entscheiden.

6.7.3 Akzeptanzlimits für bakterielle Endotoxin-Rückstände

Die Betrachtung von Endotoxin-Rückständen ist grundsätzlich nur dann erforderlich, wenn für auf der Produktionsausrüstung verarbeitete Folgeprodukte diesbezügliche Reinheitsspezifikationen festgelegt sind (z. B. Parenteralia).

Für Geräte, die nach der Reinigung und vor der nächsten Verwendung einer Depyrogenisierung unterworfen werden (z. B. Glasgefäße), kann je nach Ergebnis einer Risikobeurteilung (z. B. zu hohe Endotoxin-Level vor der Hitzebehandlung) in der Reinigungsvalidierung auf die Betrachtung von Endotoxin-Rückständen verzichtet werden.

Soweit im Rahmen der Reinigungsvalidierung auf Endotoxine geprüft wird, ist eine derzeit akzeptierte Praxis, ‚rinse‘-Proben mit Wasser für Injektionszwecke zu ziehen und diese auf Einhaltung des WFI-Grenzwertes (≤ 0.25 EU/ml) zu prüfen.


6.8 Lagerdauer der gereinigten Ausrüstung („clean hold time“)

Für die gemäß Reinigungsvorschrift zulässige Dauer der Lagerung eines gereinigten Gerätes bis zur nächsten Verwendung¹⁷ („clean hold time“), ohne dass es einer erneuten Reinigung bedarf, muss der Nachweis geführt werden, dass es in dieser Zeit zu keiner Rekontamination des Gerätes kommt, sei es durch Verunreinigungen aus der Umgebung oder durch mikrobielles Wachstum.

Ob und in welchem Umfang es einer Validierung der clean hold time bedarf, ist festzulegen (→ Kap. 6.7.2). Risikobeeinflussende Faktoren sind:

- längere Lagerungsdauer
- Nasslagerung bzw. unvollständige Trocknung
- Abdeckung
- Überdruckerzeugung im Innenraum durch Beaufschlagung mit Stickstoff oder Druckluft
- definierte Temperatur, Luftfeuchte, Reinraumklasse des Lagerortes

¹⁷ Eine nächste Verwendung kann auch z. B. die Durchführung einer Sterilisation des Gerätes sein.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 39 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- Art der Nutzung des Gerätes
- Ausrüstungsdesign

Die Validierung der ‚clean hold time‘ kann im Rahmen der Reinigungsvalidierung oder getrennt davon nach einem separaten Validierungsplan erfolgen.

Typische Prüfparameter sind die visuelle Inspektion, die Gesamtkeimzahl und ggf. Endotoxinrückstände.

6.9 Anzahl der Validierungsläufe

Der EU-GMP-Leitfaden Anhang 15 Ziffer 10.13 macht keine konkreten Vorgaben zur Anzahl durchzuführender Reinigungsvalidierungsläufe. Vielmehr wird erwartet, dass die Anzahl unmittelbar aufeinanderfolgender Validierungsläufe risikobasiert festgelegt wird.

Es ist zu ermitteln, wie viele Validierungsläufe benötigt werden, um:

- alle relevanten im Routinebetrieb auftretenden Risikofaktoren zu erfassen/abzudecken.
- die Reproduzierbarkeit des Verfahrens zu belegen.

Die Anzahl der Validierungsläufe wird also umso größer sein, je mehr Einflussfaktoren und Risiken das Reinigungsverfahren aufweist.

6.10 Validierungsplan

Wie alle Validierungen sind auch Reinigungsvalidierungen nach einem zuvor genehmigten Plan mit vordefinierten Akzeptanzkriterien durchzuführen.


Neben den allgemeinen Vorgaben (Verantwortlichkeiten, Genehmigungsverfahren, Zeitplan, zu verwendende Protokollvorlagen etc.) sind in Reinigungsvalidierungsplänen eine ganze Reihe spezifischer Angaben zu machen.

So ist zunächst eine genaue Festlegung des Validierungszweckes zu treffen:

- zu validierendes Reinigungsverfahren (Nr. und Version der Anweisung)
 - ggf. welcher Teilprozess daraus (z. B. nur ‚clean hold time‘)
 - ggf. mitgeltende/miterfasste andere Reinigungsverfahren
 - in die Betrachtung eingeschlossene Geräte bzw. Ausrüstung
 - in die Betrachtung eingeschlossene Vorprodukte bzw. Rückstände
 - in die Betrachtung eingeschlossene Folgeprodukte
 - Hinweis auf die zugrundeliegende toxikologische Bewertung
 - Hinweis auf zugrundeliegende Methodvalidierungen
- Bezugnahme auf das entsprechende Element des RVMP (→ Kap. 5.3.2)

Eine Kurzbeschreibung inkl. Begründung der Herangehensweise an die Validierung sollte folgende Informationen enthalten (→ Kap. 5.1):

- inwieweit ein Gruppen-, ‚bracketing‘- und/oder ‚worst case‘-Ansatz verfolgt wird

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 40 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- ggf. welche Geräte/Ausrüstung, Vorprodukte/Rückstände und/oder Folgeprodukte zur praktischen Durchführung der Validierung ausgewählt wurden
- Anzahl der (aufeinanderfolgenden) Validierungsläufe
- Referenzierung der Risikobeurteilungen, auf die das Validierungsdesign gestützt ist
- mitgeltende Dokumente
- Übersicht über Verantwortlichkeiten (Reinigung, Probenahme, Analytik, Freigabe des Verfahrens/der Ausrüstung, ggf. toxikologische Bewertung, ggf. Auftraggeber/Auftragnehmer, Bewertung von Abweichungen)

Der Validierungsplan sollte auch eine Übersicht enthalten, inwieweit die Voraussetzungen zur Durchführung der Validierung (→ Kap. 5.7) erfüllt sind.

In der Ablaufbeschreibung sollten folgende Angaben bzw. Verweise auf andere Vorgabedokumente enthalten sein:


- Durchführung der Reinigungen (Simulation der Routinebedingungen)
 - inkl. einzuhaltende ‚worst case‘-Bedingungen, ‚bracketing‘ und andere Vorgaben für die Gestaltung der Validierungsläufe
- Probenahmeverfahren und Probenahmeorte
- Dokumentation der Reinigungen und der Probenahmen
- Akzeptanzkriterien für eine erfolgreiche Reinigungsvalidierung
- Durchführung der visuellen Inspektion
- Durchführung der analytischen Rückstandsbestimmung inkl.
 - der zu verwendenden Methode
 - Berücksichtigung von Wiederfindungsraten bei der Berechnung
- Auswertung der Validierungsdaten
- Erstellung und Genehmigung des Validierungsberichtes
- Festlegungen zum Umgang mit den Folgechargen vor Abschluss der Reinigungsvalidierung (z. B. Bedingungen für eine Marktfreigabe)
- Festlegungen zur Dokumentation/zum Umgang mit Abweichungen
- Festlegungen zur Erstellung von Zwischenberichten

6.11 Durchführung der Validierung

Die vorgesehenen Reinigungsläufe sollen unter Produktionsbedingungen durch Personal vorgenommen werden, das auch später im Routinebetrieb die Reinigungen durchführen wird.

Die Dokumentation aller Validierungsaktivitäten muss so detailliert sein, dass die Einhaltung sämtlicher Vorgaben nachträglich überprüft werden kann.

Abweichungen und ggf. weitere Auffälligkeiten sind ebenfalls zu dokumentieren.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 41 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

6.12 Validierungsbericht

Der Validierungsbericht sollte folgende Aspekte adressieren:


- Abgleich mit den Vorgaben aus dem Validierungsplan
- soweit Abweichungen vom vorgesehenen Verfahren vorgekommen sind:
 - Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse inkl. Angabe der Referenzdokumente
 - Bewertung, inwieweit durch die Abweichungen die Aussagefähigkeit der Validierung eingeschränkt ist
- Zusammenfassung der Ergebnisse und der vorgenommenen Datenauswertungen; Abgleich mit den Akzeptanzkriterien
- Bewertung von Abweichungen von Akzeptanzkriterien: Zusammenfassung der Ergebnisse von Ursachenanalysen
- eine übergreifende Schlussfolgerung, ob der Validierungszweck erfüllt ist und das Reinigungsverfahren als valide angesehen wird bzw. Anpassungen oder eine Revalidierung erforderlich sind
- Angabe der daraufhin möglichen Inkraftsetzungen von Reinigungsverfahren, Freigaben von Geräten/Ausrüstung zur Verwendung, Freigaben von Produkten zur Herstellung im Betrieb usw.
- Aussage zu den im Rahmen der Reinigungsvalidierung bewerteten Chargen (z. B. Aussage zur Marktfreigabe der Folgechargen)
- Empfehlungen bezüglich der Durchführung von Reinigungsverifizierungen (→ Kap. 7) nach Abschluss der Validierung
- Empfehlungen bezüglich der Gestaltung des fortlaufenden Monitorings der Wirksamkeit des Reinigungsverfahrens bzw. zu Revalidierungen

Kann eine Reinigungsvalidierung nicht innerhalb kurzer Zeit abgeschlossen werden, sollten z. B. nach jedem Validierungslauf **Zwischenberichte** erstellt werden, die Auskunft über den vorläufigen Validierungsstatus des betrachteten Reinigungsverfahrens geben.

7 Reinigungsverifizierung

Mit Inkrafttreten des überarbeiteten Anhangs 15 des EU-GMP-Leitfadens am 1. Oktober 2015 wurde erstmals im Kapitel 10 (Reinigungsvalidierung) der Begriff ‚Reinigungsverifizierung‘ (Ziffer 10.3) eingeführt. Es wurde hierbei berücksichtigt, dass das Projekt der Reinigungsvalidierung oftmals sehr zeitintensiv sein kann und es deshalb unter Umständen länger dauert, bis die Reinigungsvalidierung abgeschlossen ist. Solange ein Validierungsprojekt nicht abgeschlossen ist, muss der Reinigungserfolg nach jeder hergestellten Charge verifiziert, d. h. belegt werden.

Für Besonderheiten wird auf → Kap. 11ff. verwiesen.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 42 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Unter Reinigungsverifizierung versteht man eine Überprüfung des Reinigungserfolges einzelner Reinigungsvorgänge mit Methoden, die über eine reine visuelle Inspektion des gereinigten Gerätes hinausreichen, und die eine Entscheidung ermöglichen, ob ein gereinigtes Gerät anschließend für andere Verwendungszwecke eingesetzt werden kann.

Verifizierungen einzelner Reinigungsprozesse dienen einerseits zur Kompensation von nicht sinnvoll möglichen (z. B. bei klinischen Prüfpräparaten mit toxikologisch noch nicht vollständig untersuchten Wirkstoffen) oder noch nicht abgeschlossenen Reinigungsvalidierungen, andererseits **nach** Abschluss der Validierung zur Kontrolle von Aspekten, die durch die Validierung nur unzulänglich adressiert werden können. Letzteres trifft insbesondere auf manuelle Reinigungsprozesse zu, deren personenabhängige Variabilität in einer Reinigungsvalidierung nur begrenzt simuliert werden kann.

Reinigungsverifizierungen **vor** Abschluss der Validierung sind verpflichtend für alle Reinigungen nach einem Produktwechsel, wenn das betreffende Gerät anschließend für GMP-Zwecke verwendet werden soll.

Die Notwendigkeit und die Häufigkeit von Reinigungsverifizierungen nach Abschluss der Reinigungsvalidierung sind abhängig von dem Ergebnis einer Risikobeurteilung unter Berücksichtigung der folgenden Aspekte:

- gesundheitsgefährdendes Potenzial des betrachteten Rückstandes
- Reproduzierbarkeit des Reinigungsverfahrens (grundsätzlich bei manueller Reinigung geringer als bei automatischer)
- Erfahrung und Leistungshistorie des die Reinigungen durchführenden Personals
- aufgetretene Abweichungen, Zunahmen der Variabilität, ‚adverse trends‘ oder sonstige Anomalien


Weiterhin können Reinigungsverifizierungen ein Instrument sein, um nach Abweichungen (z. B. Überschreiten der ‚dirty hold time‘ oder von Parametern des Reinigungsverfahrens) Entscheidungen zu treffen, ob eine stattgefundenene Reinigung akzeptiert werden kann.

Die zur Verifizierung einzelner Reinigungen verwendeten analytischen **Methoden** müssen nicht mit denjenigen identisch sein, die für die Reinigungsvalidierung eingesetzt werden.

Für Reinigungsverifizierungen **im Anschluss** an eine erfolgreiche Reinigungsvalidierung können auch unspezifische (Online-)Methoden (TOC, Leitfähigkeit, pH-Wert usw.) in Betracht kommen. Voraussetzung dafür ist, dass zuvor der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der in der Validierung eingesetzten spezifischen Methode und denen der unspezifischen Methode zumindest insoweit etabliert ist, dass folgende Aussagen über ein Verifizierungsergebnis getroffen werden können:

- Die Rückstandsmenge ist kleiner als die Menge, die einer PDE-Wertüberschreitung im Folgeprodukt entspricht.
- Das Ergebnis liegt innerhalb des bisherigen Datentrends, so dass angenommen werden kann, dass der Reinigungsprozess normal verlaufen ist.

Soweit Verifizierungen im Anschluss an eine Reinigung durchgeführt werden, sollten die Ergebnisse bei der Entscheidung zur Freigabe eines gereinigten Gerätes zur weiteren Verwendung berücksichtigt werden.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 43 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Für Reinigungsverifizierungen gelten ansonsten die gleichen allgemeinen GMP-Anforderungen wie für die Reinigungsvalidierung (Durchführung auf Basis von genehmigten Vorgabedokumenten durch geschultes Personal, qualifizierte Ausrüstung, validierte Prüfmethoden, Dokumentation, Abweichungsmanagement, Einhaltung von QRM-Prinzipien etc.).

8 Fortlaufendes Monitoring der Wirksamkeit von Reinigungsverfahren

Die Aufrechterhaltung des validierten Zustands von Reinigungsverfahren ist zu belegen.

Dabei sind z. B. die Ergebnisse der regelmäßigen Reinigungsverifizierungen, für den Reinigungserfolg kritische Prozessparameter, Gerätealarme, Ergebnisse von Personalbeobachtungen, Abweichungen und sonstige Auffälligkeiten im Zusammenhang mit der Gerätereinigung zu berücksichtigen und bewerten.


Der Umfang eines Monitoringprogramms sollte in Abhängigkeit vom Ergebnis einer Risikobeurteilung festgelegt und die Ergebnisse des Monitorings entsprechend ausgewertet werden (Risikokriterien sind die gleichen wie im vorigen Abschnitt zur Reinigungsverifizierung angesprochen).

9 Änderungskontrolle

Es gibt zahlreiche Änderungen in einem pharmazeutischen Herstellbetrieb, die Einfluss auf den Validierungsstatus von Reinigungsverfahren haben können. Beispielhaft zu nennen sind:

- Änderungen des Produktportfolios
- Änderungen am ‚bracketing‘ und an Definitionen von ‚worst cases‘
- Änderungen der toxikologischen Bewertung von Produkten
- Änderungen an Formulierungen (→ veränderte Reinigbarkeit der Matrices aus Wirk- und Hilfsstoffen)
- Änderungen an Herstellprozessen/Chargengrößen
- Änderungen an Design, Nutzung oder Wartung der Ausrüstung
- Änderungen der Reinigungsverfahren inkl. Änderungen von Reinigungsmitteln bzw. deren Zusammensetzung
- Änderungen der Methodik der Reinigungsverifizierung
- Änderungen an Vorgaben für die Produktionsplanung (zulässige Vor-/Folgeprodukt-Kombinationen)
- Änderungen an der Länge von Produktionskampagnen oder an den Zwischenreinigungen

In entsprechenden Änderungskontrollverfahren ist zu klären, welchen Einfluss diese Änderungen auf den Validierungsstatus des Reinigungsverfahrens haben und ob erneuter Validierungsbedarf besteht.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 44 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Bei der **Einführung neuer Produkte** in die Produktion wird die Überprüfung im Rahmen eines Änderungskontrollverfahrens als zwingend notwendig angesehen. Dies betrifft auch Änderungen in der Zusammensetzung der Produkte, insbesondere qualitative. Zunächst ist eine Bewertung der toxikologischen Eigenschaften und der Reinigbarkeit der neuen potenziellen Rückstände erforderlich (→ Kap. 5.7.4). Der weitere Umgang mit der Information unterliegt den gleichen Prinzipien wie in → Kap. 6 beschrieben.

Wird dabei festgestellt, dass

- das Produkt in eine vorhandene Gruppierung eingefügt werden kann,
- es selbst keinen ‚worst case‘ oder Extrem eines ‚brackets‘ darstellt und
- das Reinigungsverfahren nicht geändert werden muss,

kann ggf. auf eine eigene Validierung der Reinigung verzichtet werden. Auch in diesem Fall ist die Herleitung der Entscheidung zu dokumentieren.

Anderenfalls ist eine Revalidierung erforderlich (→ Kap. 10).

Inwiefern zusätzliche Maßnahmen zur Überprüfung der Wirksamkeit von Änderungen entfallen können, hängt davon ab, ob die etablierten Verfahren (Reinigungsverifizierung → Kap. 7, und fortlaufendes Monitoring → Kap. 8) geeignet sind, mögliche Defizite rechtzeitig zu detektieren.

10 Revalidierung


Da durchgeführte Reinigungsverifizierungen (→ Kap. 7) und fortlaufendes Monitoring der Wirksamkeit von Reinigungsprozessen (→ Kap. 8) als ausreichend zur Überwachung des Validierungsstatus von in der Produktion etablierten Reinigungsprozessen angesehen werden, ist eine routinemäßige Revalidierung bereits validierter Reinigungsprozesse nicht erforderlich.

Die Revalidierung eines Reinigungsverfahrens ist daher mit einem konkreten Anlass verbunden, z. B.:

- Einführung eines neuen Produktes in den Herstellungsbetrieb oder eine sonstige Änderung, die den Validierungsstatus eines Reinigungsverfahrens in Frage stellen könnte (→ Kap. 9)
- im Routinebetrieb vorgefallene Auffälligkeiten (z. B. Grenzwertüberschreitungen bei Reinigungsverifizierungen, im fortlaufenden Monitoring aufgedeckte ‚adverse trends‘, Kundenreklamationen), bei denen im Rahmen des Abweichungsmanagements Zweifel an der Validität des Prozesses aufgekommen sind

Für die Durchführung von dann erforderlich werdenden Revalidierungen gelten die gleichen Prinzipien wie in → Kap. 6 für initiale Validierungen beschrieben.

Auch hier kann das Wissen aus dem bisherigen Prozess zur Reduktion des Aufwandes für Revalidierungen herangezogen werden.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 45 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

Überprüfung von Reinigungsvalidierungen, die vor Revision des Anhangs 15 des EU-GMP-Leitfadens durchgeführt wurden:

Validierungen von Reinigungsverfahren, die vor Inkrafttreten der Revision des Anhangs 15 des EU-GMP-Leitfadens stattgefunden haben und bei denen seither kein Anlass für eine Revalidierung bestand, sind auf ihre Aktualität zu überprüfen, (z. B. im Rahmen der Berichterstattung über das fortlaufende Monitoring → Kap. 8 und Kap. 10).

Insbesondere sollte geprüft werden, ob die seinerzeit getroffene Auswahl von ‚worst case‘-Substanzen und die Festlegung der Akzeptanzlimits für die Maximalmengen der betrachteten Rückstände im Einklang mit aktuellen toxikologischen Erkenntnissen stehen.

Soweit dies nicht der Fall ist, sind Revalidierungen der betroffenen Reinigungsverfahren durchzuführen.

Die historischen Akzeptanzlimits (häufig berechnet auf der Grundlage 1/1000 niedrigste therapeutische Dosis oder 10 ppm im Folgeprodukt) können beibehalten werden, wenn sie mindestens die gleiche Sicherheit bieten wie Grenzwerte, die aus dem PDE-Wert des betreffenden Rückstandes in einer Weise abgeleitet sind, die Überschreitungen des PDE-Wertes bei der Einnahme eines Folgeproduktes ausschließen.

Zunächst könnten diese historischen Grenzwerte auch noch als vorläufige Alarmgrenzen einer Prozesskontrolle dienen, bis die Datenbasis groß genug ist, Alarm- und Warngrenzen zu etablieren, die aus der tatsächlichen Prozessleistung abgeleitet sind.


11 Spezielle Aspekte von Reinigungsvalidierung und -verifizierung

11.1 Indirekt produktberührende Oberflächen

Im Fokus der Reinigungsvalidierung stehen gereinigte Geräteoberflächen, mit denen ein Folgeprodukt unmittelbar in Berührung kommen kann. Ein Kontaminationsrisiko für das Folgeprodukt kann indessen auch von anderen unzureichend gereinigten Oberflächen ausgehen, die mit dem Produkt nicht unmittelbar in Berührung kommen (= indirekt produktberührend), z. B.:

- Stellplatten von Gefriertrocknern
- Ausrüstung zur Aufgabe von Primärpackmitteln, z. B. Fülltrichter für in der Parenteralia-Abfüllung verwendete Gummistopfen, von deren innerer Oberfläche (mikrobielle, partikuläre) Rückstände aus der Vorproduktion über die Gummistopfen in das Folgeprodukt gelangen können
- Ventilatoren z. B. von Trockenschränken oder Inkubatoren, die Prozessluft im Umluftbetrieb fördern
- Innenoberfläche eines Isolators
- Rohrleitungen von Lüftungen

Im Rahmen der Identifizierung kritischer Stellen eines Gerätes (→ Kap. 6.3) sollte das von ihnen ausgehende Kontaminationsrisiko analysiert und eine Bewertung vorgenommen werden, ob sie in der Reinigungsvalidierung mit betrachtet werden müssen.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 46 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

11.2 Kontinuierliche Herstellung und Kampagnen-Fertigung

Bei beiden Formen der Herstellung muss per Standardverfahrensanweisung festgelegt sein, zu welchen Zeitpunkten (produzierte Menge im Falle der kontinuierlichen Herstellung, Anzahl der Chargen bzw. Zeitdauer des gleichen Produktes bei der Kampagnenfertigung) Zwischenreinigungen und schließlich eine Komplettreinigung erforderlich sind, nach der die Produktionsausrüstung für einen Produktwechsel zur Verfügung steht.

Im Rahmen der Reinigungsvalidierung ist zu belegen, dass es auch unter ‚worst case‘-Bedingungen reproduzierbar nicht zu Grenzwertüberschreitungen bei Produktwechseln für die als relevant erkannten Rückstände kommt.


Dabei kommt mikrobiellen (in der Folge evtl. auch Endotoxin-) Rückständen und Zersetzungsprodukten des Wirkstoffes unter Umständen mehr Bedeutung zu als bei der konventionellen (d. h. insbesondere zeitlich kürzeren) Chargenherstellung.

Art und Häufigkeit von Zwischenreinigungen (z. B. Aussaugen von pulverförmigen Rückständen, Spülen von Anlagen mit Wasser) nehmen hierauf Einfluss. Je nach Art der Herstellung und der dabei anfallenden Rückstände sollen Zwischenreinigungen auch verhindern, dass es an bestimmten Stellen der Ausrüstung während der Produktion zu einem Produktaufbau kommt, der bei der abschließenden Komplettreinigung möglicherweise nicht mehr vollständig entfernt werden kann. Ein relevanter Teilaspekt ist auch, inwieweit nach durchgeführten Zwischenreinigungen eine visuelle Reinheit der Ausrüstung gefordert ist und durch eine visuelle Inspektion überwacht wird.

11.3 Reinigungsvalidierung in der Wirkstoffherstellung

Es gibt in der Wirkstoffherstellung einige Unterschiede zur Arzneimittelherstellung, denen im Zusammenhang mit der Reinigungsvalidierung Rechnung getragen werden soll, z. B.:

- Die Kontamination von Wirkstoffchargen kann weitreichende Folgen haben, da in der Regel jede Charge für die Herstellung mehrerer Arzneimittelchargen verwendet wird.
- Mikrobielle Kontaminationsrisiken in chemischen Synthese- und Reinigungsphasen können je nach verwendetem Medium und Herstellungsbedingungen (z. B. extreme pH-Werte, hohe Temperaturen, Lösungsmittel, die kein mikrobielles Wachstum zulassen) verringert sein.
- Die nach einer Reinigung auf einer Kontaktfläche verbliebenen Rückstände können schon in kleinsten Mengen biotechnologische und ‚klassische‘ Fermentationsprozesse negativ beeinflussen, weshalb in diesem Fall einer vorherigen Kontrolle der Wirksamkeit der Reinigung (Reinigungsvalidierung) besondere Bedeutung zukommt.
- Werden Lösungsmittel rückgewonnen und wieder in der Synthese eingesetzt, sind ggf. auch angereicherte Verunreinigungen der Lösungsmittel, die als potentielle Rückstände spezifiziert sein müssen, in der Reinigungsvalidierung zu berücksichtigen und zu prüfen.
- Für die in der Wirkstoffherstellung anfallenden Zwischenprodukte gibt es oft nur begrenzt wissenschaftliche Informationen über deren Toxizität.
- Gleiches gilt für während der Wirkstoffherstellung anfallende Zersetzungsprodukte – unter Umständen ist deren chemische Struktur noch nicht einmal bekannt (z. B. Proteine).

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 47 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

- In der Wirkstoffherstellung eingesetzte Ausrüstung ist häufig (z. B. auf Grund ihrer Größe, ihrer komplexen Verrohrung, aus Sicherheitsgründen) nicht für eine visuelle Inspektion des Reinigungszustandes zugänglich.

Die Risikobeurteilung muss auch die frühen Stufen der in der chemischen Synthese genutzten Reinigungsverfahren beinhalten. Die Konsequenzen bzw. erforderlichen Maßnahmen aus den oben geschilderten Besonderheiten der Wirkstoffherstellung müssen wissenschaftlich und risikobasiert festgelegt werden.

Hinsichtlich der Festlegung von Akzeptanzlimits für maximal zulässige Rückstandsmengen kann die PDE Guideline (die an Arzneimittelhersteller adressiert ist) auch für Wirkstoffhersteller optional herangezogen werden. Es ist zulässig, in wissenschaftlich begründeten Fällen behelfsweise auch andere Kriterien (z. B. 10 ppm) zu verwenden.

11.4 Reinigungsvalidierung für topische Produkte

Bei topisch anzuwendenden Arzneimitteln sind folgende Besonderheiten zu berücksichtigen:


- Rückstandsgrenzwerte für auf der Haut angewandte Produkte, bei denen eine Gefährdung der Patientinnen/Patienten ausgeschlossen ist, lassen sich nicht einfach bestimmen.
- Für halbfeste Darreichungsformen verwendete Hilfsstoffe haben aufgrund ihrer Lipophilie häufig ungünstige Reinigungseigenschaften. Die Viskosität von halbfesten Produkten stellt in diesem Sinne eine weitere Herausforderung dar.
- Die maximale Einzeldosis sowie maximale Tagesdosis sind nicht immer in der Gebrauchsinformation bzw. der Fachinformation festgelegt.

Im Hinblick auf die Festsetzung von für die Patientengesundheit relevanten Rückstandsgrenzwerten sind zahlreiche Faktoren zu betrachten, z. B.:

- die systemische Verfügbarkeit eines auf die Haut aufgetragenen Rückstandes
- dessen Abhängigkeit von der Formulierung des Folgeproduktes; die Art der Hautfläche (z. B. Wunde oder intakt)
- die maximale Größe der Fläche, die behandelt wird
- lokale Unverträglichkeiten und deren Abhängigkeit von der Formulierung

Teilweise werden die für eine gesundheitsbezogene Grenzwertfestlegung erforderlichen Informationen nicht vorhanden bzw. nur mit unverhältnismäßigem Aufwand zu beschaffen sein (z. B. die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes aus dem Vorprodukt in einem völlig anders formulierten Folgeprodukt). Es kann deshalb auch hier teilweise unumgänglich sein, anstelle eines PDE-Wertes auf generische Größen wie das 10 ppm-Kriterium zurückzugreifen.

Die schlechte Reinigbarkeit topischer Formulierungen hat im Hinblick auf die Reinigungsvalidierung z. B. zur Folge, dass vermehrt manuelle Prozesse zu betrachten sind (oft händisches Abschaben oder Abwischen von groben Rückständen, weil klassische Vorreinigungen wie Vorspülungen oder Aussaugen des Gerätes nicht möglich sind) und dass eher Reinigungsmittel benötigt werden, die aufgrund ihrer Toxizität ggf. als potenzielle Rückstände im Folgeprodukt in Frage kommen, die im Rahmen der Reinigungsvalidierung betrachtet werden müssen.

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 48 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

11.5 Reinigungsvalidierung bei dedizierter Ausrüstung

Wird eine zur Mehrfachverwendung vorgesehene Produktionsausrüstung nur für ein einziges Produkt oder eine Produktfamilie genutzt, kann naturgemäß die sonst im Rahmen der Reinigungsvalidierung erforderliche Betrachtung der Kontamination mit anderen Wirkstoffen entfallen.

Wie in → Kap. 6.4 ausgeführt, sind Wirkstoffe aus Vorprodukten indes nicht die einzigen aus ungenügender Gerätereinigung resultierenden Kontaminationsrisiken (Abbauprodukte von Wirkstoffen, Reinigungsmittelrückstände, mikrobielle Kontamination). Bezüglich dieser anderen Rückstände ist die Reinigungsvalidierung in gleicher Weise durchzuführen wie für Mehrzweckanlagen.

11.6 Reinigungsvalidierung in der Verpackung

Grundsätzlich ist die Validierung der Reinigung von produktberührenden Oberflächen von (Primär-)Verpackungsmaschinen (Blistermaschinen, sonstige Füllmaschinen für feste, halbfeste und flüssige Darreichungsformen inkl. Zuführeinrichtungen wie Schläuche, Transportbänder etc.) nicht anders zu handhaben als für die Bulkherstellung.

Ein wesentlicher Unterschied besteht indes häufig darin, dass beim Füllprozess eine Verunreinigung mit Vorprodukt- oder anderen Rückständen nicht gleichmäßig auf alle abgefüllten Einheiten verteilt wird, sondern die zuerst abgefüllten Einheiten diesem Risiko viel stärker ausgesetzt sind.

Dies ist bei der Festsetzung von Rückstandsakzeptanzlimits in einer Weise zu berücksichtigen, dass es auch bei der Verabreichung von zuerst abgefüllten Dosen an Patientinnen/Patienten zu keiner PDE-Wertüberschreitung kommt.

12 Begriffsdefinitionen und Abkürzungen

bracketing

→ AiM 071211, hier: Formular 071211_F01 „Begriffsdefinitionen und Abkürzungen“

clean hold time

Zeitintervall zwischen Reinigung und Verwendung¹⁸

dirty hold time

Zeitintervall zwischen Herstellung und Reinigung¹⁸


ELISA

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FMEA (failure mode and effect analysis)

Art der Risikoanalyse, die auf dem Prinzip der Bewertung der Fehlerauswirkung beruht

¹⁸ EU-GMP-Leitfaden, Anhang 15, Ziffer 10.8

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 49 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points)

Methode zur Risikoanalyse, bei der potenzielle Risiken identifiziert und analysiert sowie kritische Kontrollpunkte bestimmt werden¹⁹

Hochrisikostoff

ein Wirkstoff, der bei typischer Dosierung ernste unerwünschte Wirkungen erzeugen kann;

Die unerwünschten Ereignisse hängen normalerweise nicht mit der therapeutischen Hauptwirkung des Arzneimittels zusammen und umfassen Effekte wie Karzinogenität, Mutagenität, Genotoxizität, reproduktive Gefahren, Allergenität und Zytotoxizität.²⁰

maximum allowable carryover (MACO, syn. MAC)

maximal zulässige Verschleppung von einem Produkt zum nächsten;

In der Zwischenzeit wurde ein weiterer Begriff ‚MSC‘ (maximum safe carryover) in die Literatur eingeführt, um auszudrücken, dass die Berechnungsbasis für die maximale Menge an verschlepptem Vorprodukt nicht mehr das 1/1000-Dosis- oder das 10 ppm-Kriterium, sondern der PDE-Wert ist.

Ob als MAC(O) oder MSC bezeichnet, sollte heute für die Berechnung nur noch ein HBEL (PDE, evtl. andere) als Basis verwendet werden.

Gemeint ist die Gesamtmenge eines Rückstandes, die in einem Gerät nach der Reinigung verbleibt. Das als ‚zulässig‘ (MACO) oder als ‚sicher‘ (MSC) geltende Maximum berechnet sich wie folgt:

$$MACO = \frac{PDE * mBS}{MDD}$$

mBS kleinste Chargengröße des Folgeproduktes [mg]

MDD maximale Tagesdosis des Folgeproduktes [mg]

Ggf. sind noch weitere Sicherheitsfaktoren anzusetzen, um besondere Risiken zu adressieren.

NOAEL (no observed adverse effect level)

Der NOAEL ist die höchste getestete Dosis, bei der keine ‚kritische‘ Wirkung beobachtet wird.


PDE-Wert (permitted daily exposure)-

Der PDE-Wert stellt eine stoffspezifische Dosis dar, bei der es unwahrscheinlich ist, dass sie eine schädliche Wirkung hervorruft, wenn eine Person ein Leben lang täglich mit dieser oder einer geringeren Dosis exponiert ist.

Er wird synonym zum HBEL verwendet und berechnet sich wie folgt:

¹⁹ ICH guideline Q9 on quality risk management, Annex 1 Nr. I.5

²⁰ PDA Technical Report No. 29 (revised 2012) ‚Points to consider for cleaning validation‘

| | | |
|--|--|---|
| Aide-Mémoire 07123001 | Inspektion der Reinigungsvalidierung und -verifizierung | Seite 50 von 50 |
| Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten | |  |

$$PDE \left[\frac{mg}{d} \right] = \frac{NOAEL * weight\ adjustment}{F1 * F2 * F3 * F4 * F5}$$

- F1 Faktor für die Extrapolation zwischen Arten
- F2 Faktor für die Variabilität zwischen Individuen
- F3 Faktor für Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung und kurzer Dauer
- F4 Faktor in Fällen schwerer Toxizität
- F5 Faktor, wenn die Unbedenklichkeitsgrenze nicht festgelegt wurde

Reinigungsvalidierung

dokumentierter Nachweis, dass ein genehmigtes Reinigungsverfahren ein im Gerät verwendetes Vorprodukt oder Reinigungsmittel reproduzierbar bis unter das wissenschaftlich begründete maximal zulässige Verschleppungsniveau beseitigen wird²¹

Reinigungsverifizierung

Beweisführung mittels chemischer Analyse nach jeder Charge/Kampagne, um zu zeigen, dass Rückstände vom Vorprodukt oder von Reinigungsmitteln bis unter das wissenschaftlich gesetzte maximal zulässige Verschleppungsniveau reduziert worden sind²¹

TOC

Total Organic Carbon

Wiederfindungsstudie (recovery study)

eine Laboruntersuchung, bei der die Probenahme- und die Analyseverfahren kombiniert werden, um die quantitative Wiederfindung eines bestimmten Rückstands für eine bestimmte Fläche zu bestimmen²⁰

worst case:

→ AiM 071211, hier: Formular 071211_F01 „Begriffsdefinitionen und Abkürzungen“

13 Änderungsgrund

entfällt; Ersterstellung

²¹ EU-GMP-Leitfaden, Anhang 15, Glossar